Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

BETA-REZEPTORENBLOCKADE UND BETA-REZEPTORENSTIMULATION AUF BLUTDRUCK UND PULS BEI HEMMUNG DES RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEMS AN WACHEN WISTARRATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Klaus Lutz
aus Stuttgart

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548903_0018

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. D. Waller

BETA-REZEPTORENBLOCKADE UND BETA-REZEPTORENSTIMULATION AUF BLUTDRUCK UND PULS BEI HEMMUNG DES RENIN-ANGIOTENSIN-SYSTEMS AN WACHEN WISTARRATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Klaus Lutz
aus Stuttgart

1981

Dekan: Professor Dr. G. Rassner
1. Berichterstatter: Professor Dr. K. Hayduk
(Professor Dr. K. Kochsiek)
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Heller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

Verwendete Abkürzungen

A I	Angiotensin I
A II	Angiotensin II
CE	Converting Enzyme
CEI	Converting Enzyme Inhibitor (-en)
KG	Körpergewicht
PRC	Plasma-Renin-Konzentration
RAS	Renin-Angiotensin-System

Bei der ersten Erwähnung der Abkürzungen im Text sind diese in Klammern angegeben.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Methodik	4
3. Versuchsanordnung	6
3.1. Gruppe A	7
3.2. Gruppe B	8
3.3. Gruppe C	8
4. Pharmakologie der verwendeten Substanzen	9
4.1. Propranolol	9
4.2. Atenolol	11
4.3. Orciprenalin	12
4.4. Saralasin	13
4.5. Converting Enzyme Inhibitor	14
5. Ergebnisse	16
5.1. Allgemeine Ergebnisse	16
5.2. Gruppe A	17
5.3. Gruppe B	33
5.4. Gruppe C	45
6. Diskussion	53
7. Zusammenfassung	57
8. Literaturverzeichnis	59

1. Einleitung und Problemstellung

Man kann grob drei Mechanismen der Blutdruckregulation unterscheiden, die zeitlich ineinandergreifen:

1. Regulation über das autonome Nervensystem
   (Alpha- und Beta-Rezeptorentonus,
   Regulationsdauer: Wenige Sekunden).

2. Regulation über das Renin-Angiotensin-System (RAS)
   (Vasokonstriktion durch Angiotensin II (A II)
   Regulationsdauer: Wenige Minuten).

3. Regulation über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
   (Regulation der Salz- und Wasserausscheidung,
   Regulationsdauer: Mehrere Stunden).

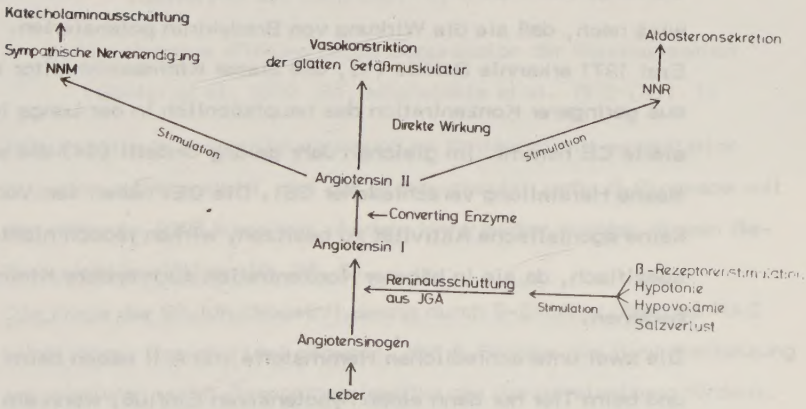

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS).

Diese drei Mechanismen sind miteinander gekoppelt:

1. ß-Rezeptorenstimulation fördert die Reninfreisetzung.
   ß-Rezeptorenblockade hemmt die Reninfreisetzung (45).

2. A II stimuliert die Aldosteronsynthese (20).

3. A II erhöht den Plasmanoradrenalinspiegel (27, 36).

Den Einfluß des RAS auf die Blutdruckregulation kann man seit der Entwicklung von A II - Antagonisten und Inhibitoren des Converting Enzymes (CE) gut analysieren.

Die ersten A II-Antagonisten wurden 1970 von Khairallah et al. (26) durch Substitution der aromatischen Seitenkette von A II in Position 8 durch eine aliphatische synthetisiert. Sie sind kompetitive Antagonisten und verdrängen A II vom Rezeptor, besitzen jedoch eine leichte agonistische Aktivität.

Die Converting Enzyme Inhibitoren (CEI) sind schon seit 1965 bekannt, als Ferreira (18) aus dem Schlangengift der brasilianischen Schlange Bothrops jararca Kininaseinhibitoren isolieren konnte. Er wies nach, daß sie die Wirkung von Bradykinin potenzierten.
Erst 1971 erkannte Bakhle (1), daß dieser Kininaseinhibitor in weitaus geringerer Konzentration das hauptsächlich in der Lunge lokalisierte CE hemmt. Im gleichen Jahr gelang Ondetti (34) die synthetische Herstellung verschiedener CEI. Die CEI haben den Vorteil, keine agonistische Aktivität zu besitzen, wirken jedoch nicht ganz spezifisch, da sie in höherer Konzentration auch andere Kininasen hemmen.
Die zwei unterschiedlichen Hemmstoffe von A II haben beim Menschen und beim Tier nur dann einen hypotensiven Einfluß, wenn ein erhöhter Reninspiegel besteht. Bei niedriger oder normaler Plasma-Renin-Konzentration (PRC) bewirken die Inhibitoren keinen Blutdruckabfall. Bei hohem Reninspiegel erfolgt ein Blutdruckabfall, der mit dem Ausgangswert der PRC positiv korreliert (40, 11, 4).

Während diese neuen Pharmaka noch nicht routinemäßig in die Therapie der Hypertonie eingeführt sind, werden Pharmaka, die das autonome Nervensystem beeinflussen, schon seit Jahren erfolgreich in der Behandlung dieser Erkrankung eingesetzt. Hier waren es zuerst die Ganglienblocker, die seit den vierziger Jahren verwendet wurden. Nachdem 1964 Prichard (38) die blutdrucksenkende Wirkung von ß-Blockern bei der Therapie der Hypertonie feststellte, erlangte diese Substanzgruppe in den letzten 15 Jahren eine große Bedeutung in der Hypertoniebehandlung.

Der genaue hypotensive Wirkungsmechanismus der ß-Blocker konnte bis heute nicht geklärt werden. Es wurden bisher drei Hypothesen entwickelt:

1. Depressorische Wirkung auf Pulsfrequenz und Herzkontraktilität (Frohlich et al. 1968 (19), Lydtin et al. 1972 (28)).
2. Wirkung auf zentrale ß-Rezeptoren (Dollery et al. 1973 (15)).
3. Hypotensive Wirkung durch Suppression der Reninsekretion (Bühler et al. 1972 (8), Michelakis et al. 1972 (30)).

Bühler hatte in seiner Untersuchung an Patienten mit essentieller Hypertonie festgestellt, daß der Blutdruckabfall unter ß-Blockade mit der Höhe der PRC korreliert. Andere Untersucher konnten diesen Befund nicht bestätigen (9, 24, 6).

Die Frage der Blutdruckbeeinflussung durch ß-Blocker über das RAS blieb offen. Gesichert ist dagegen, daß ß-Blocker die Reninfreisetzung supprimieren und ß-Sympathomimetika die Reninfreisetzung fördern.

In dieser Studie an wachen normotensiven Ratten sollte geklärt werden, ob die akuten Effekte von ß-Blockern und ß-Sympathomimetika auf Blutdruck und Puls reninabhängig sind. Weiter sollte die Wirkung von ß-Blockern nach Hemmung des RAS durch einen A II-Antagonisten oder CEI untersucht werden.

2. Methodik

180 g schwere männliche Wistarratten wurden mindestens 7 Tage, höchstens 14 Tage unter einer relativ kochsalzarmen Diät (Altromin 1320, 0,2 % NaCl = 0,034 mval NaCl/g) gehalten. Die Ratten hatten zu Wasser und Futter freien Zugang. Den Tieren wurde unter Äthernarkose je ein Polyäthylenekatheter in die Carotis und die Jugularis implantiert. Die Katheter waren zuvor mit 5 %iger Heparinlösung gefüllt und mit einem Plastikstopfen dicht verschlossen worden. Der Jugulariskatheter wurde bis in die Vena cava superior, der Carotiskatheter bis in den Aortenbogen vorgeschoben, um eine Thrombosierung zu verhindern. Danach wurden die Katheter durch jeweils drei Doppelknoten über dem Gefäß fixiert. Nach der Implantation erfolgte eine Spülung mit 0,1 ml 5 %iger Heparinlösung und luftdichter Abschluß der Katheter. Nach Unterminierung der Haut wurden die beiden Katheter hinter dem Ohr ausgeleitet und dort in der Haut fixiert. Die Ratten wurden nach der Operation für zwölf Stunden in einem Stoffwechselkäfig gehalten, um sich von der Narkose zu erholen. Die Tiere erhielten während dieser Zeit nur Wasser zu trinken und ihr Urin wurde gesammelt.

Am nächsten Tag wurde die Ratte in einen Polyacrylkäfig gesetzt und die Katheter durch einen Schlitz ausgeleitet. (Siehe Abbildung 2 auf Seite 5).

Nach der Spülung beider Katheter mit 0,1 ml 20 %iger Heparinlösung wurde der venöse Katheter an eine Infusionspumpe angeschlossen (Infusionsgeschwindigkeit 3 ml/h), der arterielle Katheter an ein Statham 23 Db der Firma Hellige, das mit einem Watanabe Multicorder zur Blutdruck- und Pulsregistrierung verbunden war. Die Blutdruck- und Pulsregistrierung erfolgte kontinuierlich während der gesamten Versuchsdauer von 75 Minuten. Während des Versuches wurde nach 10 und 75 Minuten 0,5 ml Blut aus dem arteriellen Katheter zur PRC-Bestimmung entnommen. Nach Zentrifugation wurde das Plasma tiefgefroren.

Am Versuchsende erfolgte eine Hämatokritbestimmung, um einen Anhaltspunkt für den Hydratationszustand der Tiere zu haben.

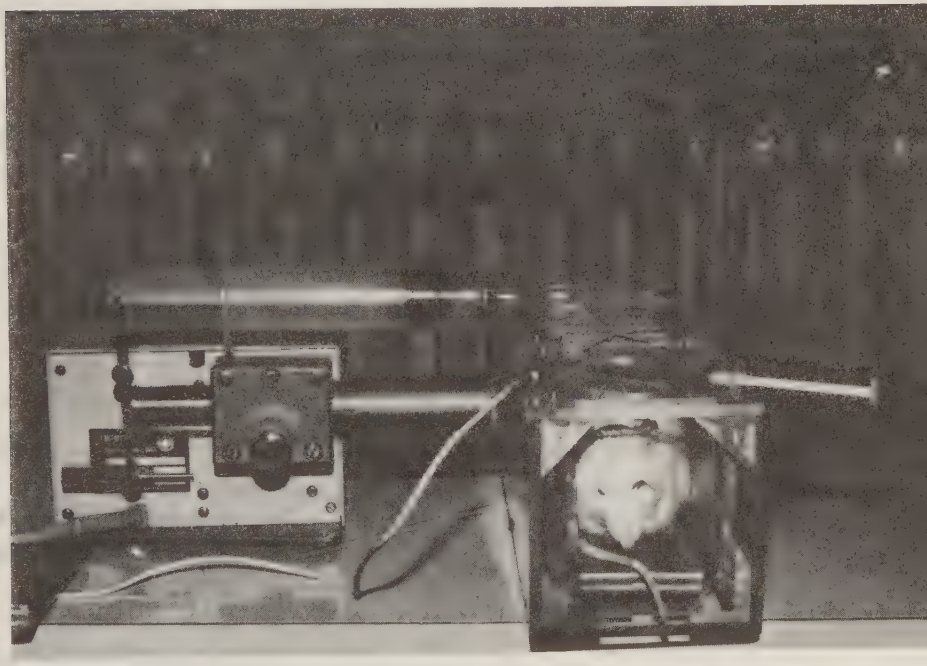

Abbildung 2: Ratte während des Versuchs

Die Bestimmung der PRC wurde im Radioimmunoassay durchgeführt. Die Messung des Urinnatriumgehaltes erfolgte flammenphotometrisch.

3. Versuchsanordnung

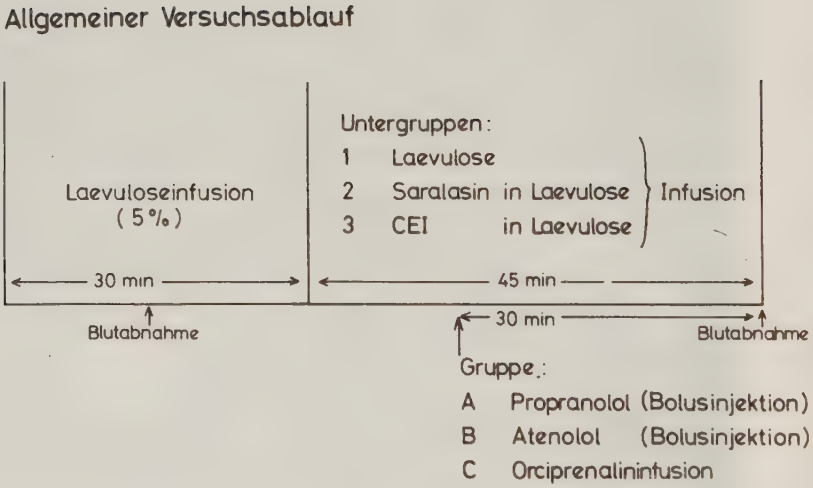

Abbildung 3: Versuchsablauf

3. 1. Gruppe A: Propranolol (Dociton^{R})

Untergruppe A 1: Versuch an 12 Ratten:
75 Minuten 5 %ige Laevuloseinfusion (3 ml/h).
In der 45. Minute Bolusinjektion von 0,075 mg Propranolol/100 g KG.

Untergruppe A 2: Versuch an 12 Ratten:
30 Minuten 5 %ige Laevuloseinfusion (3 ml/h).
Danach 45 Minuten Saralasininfusion (10 ug/min. kg).
In der 45. Minute Bolusinjektion von 0,075 mg Propranolol/100 g KG.

Untergruppe A 3: Versuch an 12 Ratten:
30 Minuten 5 %ige Laevuloseinfusion.
Danach 45 Minuten CEI-Infusion (Lopirin^{R}) (o,6 mg/h kg).
In der 45. Minute Bolusinjektion von 0,075 mg Propranolol/100 g KG.

3. 2. Gruppe B: Atenolol (Tenormin^{R})

Untergruppen B 1, B 2, B 3: Versuch in jeder Untergruppe an 12 Ratten:
Anstatt Propranolol erhielten die Ratten der Gruppe B in der 45. Minute den kardioselektiven ß-Blocker Atenolol (0,075 mg/100 g KG) im Bolus injiziert. Ansonsten ist der Versuchsablauf folgender Gruppen identisch:

Gruppe B 1 = Gruppe A 1
Gruppe B 2 = Gruppe A 2
Gruppe B 3 = Gruppe A 3

3. 3. Gruppe C: Orciprenalin (Alupent^{R})

Untergruppen C 1, C 2: Versuch in jeder Untergruppe an 12 Ratten:
Anstatt der Bolusinjektion eines ß-Blockers wurde in Gruppe C ab der 45. Minute eine Orciprenalininfusion (80 ug/kg h) für 30 Minuten gegeben, da Orciprenalin für eine Bolusinjektion eine zu geringe Halbwertszeit besitzt. Ansonsten ist der Versuchsablauf folgender Gruppen identisch:

Gruppe C 1 = Gruppe A 1
Gruppe C 2 = Gruppe A 2

4. Pharmakologie der verwendeten Substanzen

4. 1. Propranolol (Dociton®):

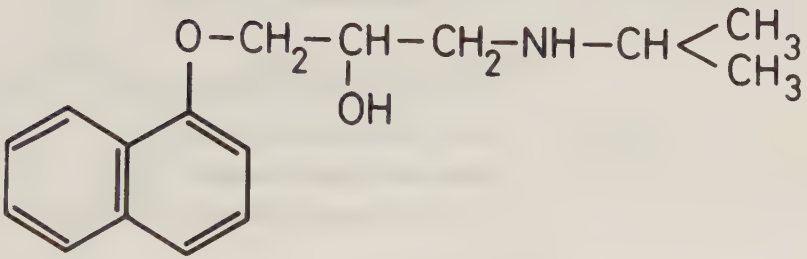

Abbildung 4: DL Propranolol

Propranolol wurde 1964 von Black et al. (7) entwickelt. Es ist ein kompetitiver Antagonist an β_1- und β_2-Rezeptoren. Die Metabolisierung erfolgt in der Leber.
Die Halbwertszeit nach i.v. Gabe beträgt 2 - 3 h (32).
Propranolol ist lipidlöslich und kann die Blut-Hirnschranke passieren.

Spezifische Wirkung von Propranolol durch ß-Rezeptoren Antagonismus:

a) Herz ($ß_1$-Rezeptoren):
Hemmung der Chronotropie, Dromotropie und Inotropie.

b) Bronchien ($ß_2$-Rezeptoren):
Hemmung der Bronchodilatation.

c) Blutgefäße ($ß_2$-Rezeptoren):
Verminderung des $ß_2$-Rezeptorentonus, wodurch es zu einem Überwiegen des Alpha-Rezeptorentonus, d. h. zur Vasokonstriktion kommt.

Unspezifische Wirkung durch membranstabilisierende Eigenschaften:

a) chinidinartige kardiodepressorische bzw. antiarrythmische Wirkung.

b) lokalanästhetische Eigenschaft.

Die unspezifischen Wirkungen scheinen nur bei hohen Konzentrationen von Bedeutung zu sein.

4.2. Atenolol (Tenormin^{R}):

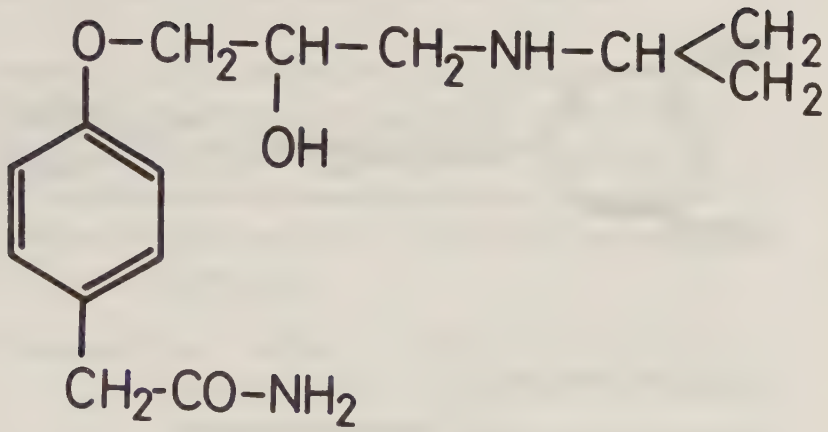

Abbildung 5: Atenolol

Atenolol wurde 1973 von Barrett et al. synthetisiert (3).

Atenolol ist ein kompetitiver Antagonist an β_1-Rezeptoren. Die Plasmahalbwertszeit nach i.v. Gabe beträgt $6,36 \pm 0,55$ h (41). Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren.

Spezifische Wirkung durch β_1-Rezeptoren Antagonismus:

Herz (β_1-Rezeptoren): Negativ chronotrope, dromotrope und inotrope Wirkung.

Atenolol ist nur relativ kardioselektiv, denn es wirkt in hohen Konzentrationen auch auf β_2-Rezeptoren.

4. 3. Orciprenalin (Alupent^{R}):

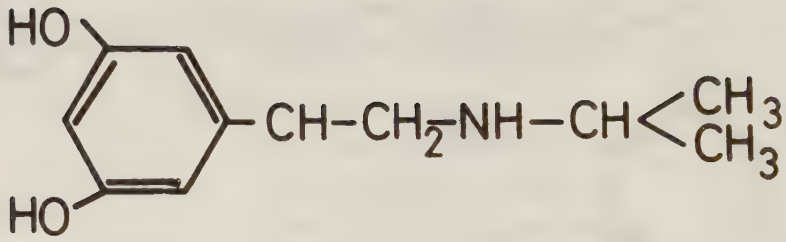

Abbildung 6: Orciprenalin

Orciprenalin ist ein β_1- und β_2-Sympathomimetikum. Die Halbwertszeit nach i.v. Gabe beträgt 0,8 $\pm$ 0,07 h. Die Ausscheidung erfolgt nach Glucuronidierung über Harn und Galle (14).

Wirkungen: a) Herz: positiv chronotrop, dromotrop und inotrop.

b) Bronchien: Bronchodilatation

c) Blutgefäße: Vasodilatation

4. 4. Saralasin: Kompetitiver A II - Antagonist.

Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe (A II)

Sar - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Ala (Sar^1-Ala^8)

Saralasin wurde 1971 von Pals et al. (35) synthetisiert. Die Substitution des Phenylalanins in Position 8 durch Alanin bewirkt die antagonistische Wirkung am A II-Rezeptor (26). Die Substitution der Asparaginsäure durch Sarcosin bedingt eine höhere Rezeptoraffinität des Saralasins gegenüber A II und fördert die Verdrängung von A II vom Rezeptor (23).

Halbwertszeit: Nach Absetzen einer Saralasininfusion ist bei Ratten die Blutdruckreaktion auf A II nach 30 - 50 Minuten noch um 50 % vermindert (5).

Die Metabolisierung erfolgt über Aminopeptidasen.

Saralasin besitzt eine leichte agonistische Aktivität, die sich am stärksten bemerkbar macht, wenn das RAS nicht aktiviert ist. Die freien A II-Rezeptoren werden dann durch Saralasin besetzt. Als Zeichen seiner agonistischen Aktivität erzeugt Saralasin einen kurzfristigen Blutdruckanstieg, der ungefähr 5 Minuten anhält (43).

4. 5. CEI (SQ 14225, Captopril, Lopirin^{R}):

CE ist eine unspezifische Dipeptidylcarboxypeptidase, die -COOH- endige Dipeptide von einer Vielzahl von Substraten abspaltet. Peptidverbindungen mit Prolin werden von CE nicht hydrolisiert, d. h. A II wird von CE nicht gespalten.

Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe - His - Leu (A I)

↓ CE

Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe (A II)

CE ist ein Zink enthaltendes Metalloprotein.
Durch den CEI wird dieses Zinkion komplex gebunden und dadurch das Enzym inaktiviert (33).

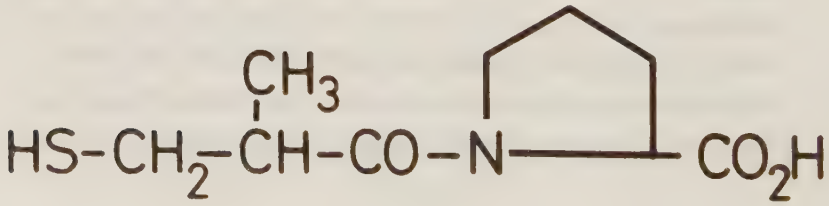

Abbildung 7: 2 - D - methyl - 3 - mercapto - propanoyl - L - proline: Captopril (Lopirin^{R}).

Der CEI Captopril wurde 1977 von Ondetti et al. synthetisiert (33). Captopril kann auch oral appliziert werden, ist jedoch bei i.v. Gabe wirksamer. Bei i.v. Injektion beträgt die ID_{50} 0,0022 mg/kg.

Die Halbwertszeit beträgt bei i.v. Injektion von 0,3 mg bzw. 1 mg CEI 28 bzw. 55 Min. (39).

Die Ausscheidung findet über die Nieren statt. Außer der Hemmung des CE hemmt CEI die Kininase II, die am Abbau des Bradykinins beteiligt ist und ruft somit eine verlängerte Bradykininwirkung hervor (31).

5. Ergebnisse

5. 1. Allgemeine Ergebnisse:

Das durchschnittliche Körpergewicht (KG) der verwendeten Versuchstiere betrug 202,6 g $\pm$ 4,77 g.
Der durchschnittliche Hämatokritwert (HK) lag bei 48,4 % $\pm$ 0,64 %.
Die durchschnittliche Urinausscheidung innerhalb von 12 Stunden betrug 3,34 ml $\pm$ 0,34 ml.
Bei der Natriumausscheidung im Urin ergab sich ein Unterschied zwischen den Versuchen, die im Sommer (Gruppe A 1, A 2, B 1, B 2) und im Herbst (Gruppe A 3, B 3, C 1, C 2) durchgeführt wurden. Die Natriumausscheidung stieg von 105,02 mval $\pm$ 12,25 mval/l im Sommer auf 146,02 mval/l $\pm$ 14,69 mval/l im Herbst an. Der Anstieg war mit $p < 0,0005$ hoch signifikant.
Der Ausgangswert der PRC fiel von 115,1 ng A l/ml.h $\pm$ 15,94 ng A l/ml.h im Sommer auf 40,5 ng A l/ml.h $\pm$ 10,25 ng A l/ml.h im Herbst. Der Abfall der PRC war mit $p < 0,0005$ hoch signifikant.
Die Natriumausscheidung im Urin und die PRC waren bezogen auf die Jahreszeiten Sommer und Herbst negativ korreliert
$r = - 0,79$ ($p < 0,01$).
Bei den Einzelwerten der Urinnatriumausscheidung und der PRC ergab sich innerhalb der einzelnen Gruppen keine Korrelation. Im Verhalten des Blutdrucks und der Herzfrequenz war kein jahreszeitlicher Unterschied festzustellen.

5. 2. Gruppe A

In der Gruppe A erhielten alle Ratten in der 45. Minute eine Bolusinjektion von 0,075 mg/100 g KG Propranolol.

Gruppe A 1: Untergruppe 1: 75 Min. Laevuloseinfusion.

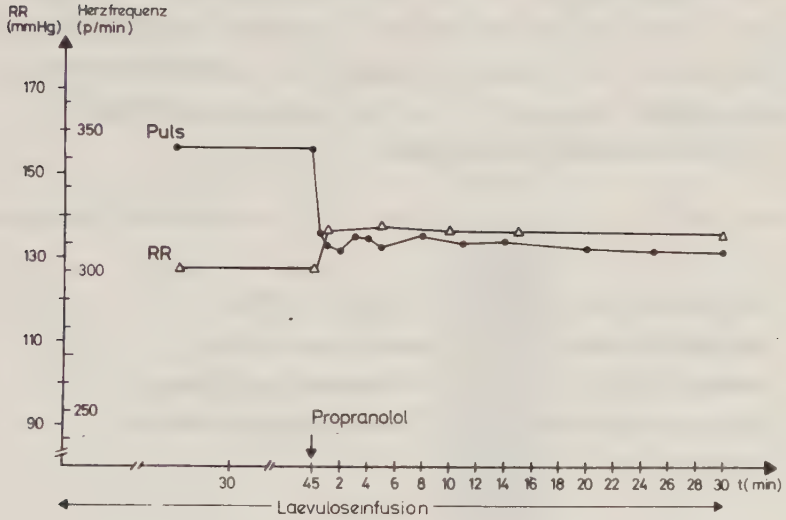

Abbildung 8: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach Bolusinjektion von Propranolol (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 128 mm Hg $\pm$ 2,8 mm Hg wurde aus dem Blutdruckverlauf zwischen der 20. und 45. Min. ermittelt. Nach der Bolusinjektion von Propranolol stieg der Blutdruck innerhalb von einer Minute auf 136 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg. Auf diesem Niveau blieb der Blutdruck dann für die gesamte Meßperiode. Der durchschnittliche Blutdruckanstieg^{x} nach Propranolol betrug

+ 8,6 mm Hg $\pm$ 0,16 mm Hg. Die Blutdruckerhöhung war mit $p < 0{,}001$ hoch signifikant.

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 344 $\pm$ 8,3 wurde als Mittelwert aus 4 Messungen (20 Min., 30 Min., 40 Min., 45 Min.) ermittelt. Die 4 Meßwerte unterschieden sich nicht signifikant untereinander. Nach Bolusinjektion von Propranolol sank die Herzfrequenz nach einer halben Minute auf 313 $\pm$ 7,9 ab und pendelte sich nach einer Minute bei einem Wert von 309 $\pm$ 8,6 ein. Auf diesem Niveau blieb die Herzfrequenz über die gesamte Meßdauer. Der durchschnittliche Herzfrequenzabfall $^{\times}$ betrug 33,72 $\pm$ 0,6. Der Herzfrequenzabfall war mit $p < 0{,}001$ statistisch hoch signifikant.

$^{\times}$ Durchschnittlicher Blutdruckanstieg bzw. -abfall, durchschnittlicher Herzfrequenzanstieg bzw. -abfall: Mittelwert aller Δ RR und Δ Herzfrequenz nach Bolusinjektion eines ß-Blockers oder unter Orciprenalininfusion (Ermittlung für alle Gruppen identisch).

PRC

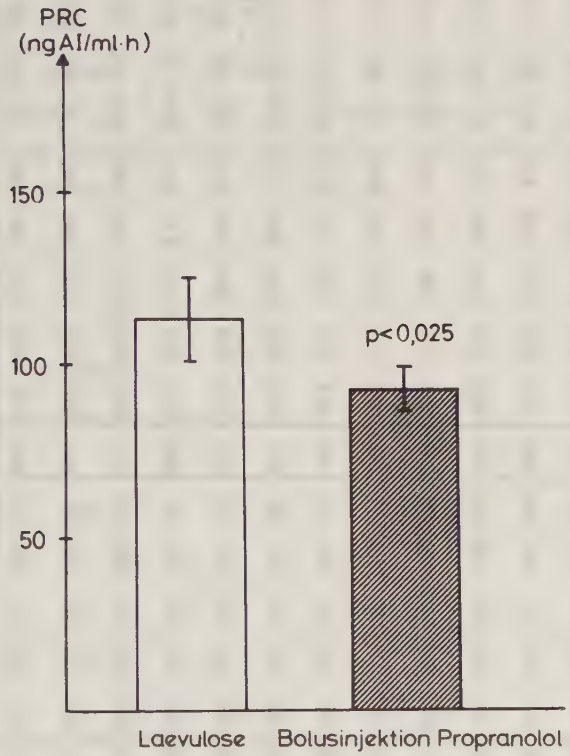

Abbildung 9: PRC - Mittelwerte vor und nach Bolusinjektion von Propranolol (n = 12)

Die PRC sank von 113,2 ng A l/ml . h $\pm$ 12,2 ng A l/ml . h auf 92,7 ng A l/ml . h $\pm$ 6,4 ng A l/ml . h. Der PRC-Abfall war statistisch signifikant $p < 0,025$.

Die Einzelwerte der 12 Versuche sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Aus Gründen der Raumaufteilung wurden die Herzfrequenzwerte von 2 und 4 Minuten ausgelassen, da sie sich von den anderen nicht statistisch signifikant unterschieden.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml	Urin Na. mval/l	PRC ng Al/ml.h 10′	PRC 75′	Laev	RR (mm Hg) Propranolol 1′	5′	10′	15′	30′	Laev	Herzfrequenz/ min Propranolol 1/2′	1′	3′	5′	8′	11′	14′	20′	30′
1	195	50	4,0	99	74,6	73,5	128	138	137	140	139	135	370	345	340	348	336	348	348	345	348	336
2	189	49	3,5	71	91,3	81,9	143	153	152	150	149	148	348	312	320	315	312	312	320	320	312	312
3	196	53	2,0	71	115,7	71,3	145	155	155	152	155	150	312	288	276	264	276	276	264	288	276	288
4	208	48	2,0	121	65,2	64	115	122	122	120	119	124	324	280	280	288	276	285	300	288	300	312
5	207	48	3,0	133	139,9	83,9	122	127	123	123	124	121	372	336	312	312	324	336	336	336	336	324
6	201	52	2,0	126	149,7	106,7	132	143	143	141	142	143	348	324	300	312	300	312	300	312	312	300
7	209	49	3,0	155	149,7	117,4	122	135	139	136	137	134	312	288	300	300	300	312	300	288	300	300
8	203	54	3,5	63	87,3	71,8	128	133	134	138	134	139	312	276	264	264	264	276	264	264	264	276
9	202	47	5,0	159	213,2	133,3	134	140	142	142	143	145	348	315	324	324	315	312	324	312	312	312
10	207	50	5,0	57	84,2	120,7	114	123	130	131	126	121	315	300	300	300	300	288	288	285	276	264
11	211	48	4,0	62	93,2	90,8	127	139	136	137	136	135	384	360	372	360	360	360	336	348	348	336
12	204	48	4,0	90	93,8	97,1	124	128	132	130	134	132	384	336	324	360	360	360	348	348	324	336
MW	203	49,7	3,4	101	113,2	92,7	128	136	137	137	136,5	136,5	344	313	309	312	309	314	311	311	309	308
$\pm S_E$	1,9	0,6	0,3	10,7	12,2	6,4	2,8	3,1	2,9	2,8	3,0	2,9	8,3	7,9	8,6	9,3	8,9	8,7	8,6	8,3	8,0	6,8

Tabelle 1: Ergebnisse der Gruppe A 1

Gruppe A 2: Untergruppe 2: 30 Minuten Laevuloseinfusion, danach 45 Minuten Saralasininfusion (10 ug/kg. min.)

Allgemeines zu Untergruppe 2:

Es wurden insgesamt 36 Versuche mit Saralasininfusion durchgeführt (Gruppe A 2, B 2, C 2). Bei allen Gruppen ergab sich nach Anlegen der Saralasininfusion ein initialer Blutdruckanstieg nach 2,5 Minuten von 9,4 mm Hg $\pm$ 1,7 mm Hg.

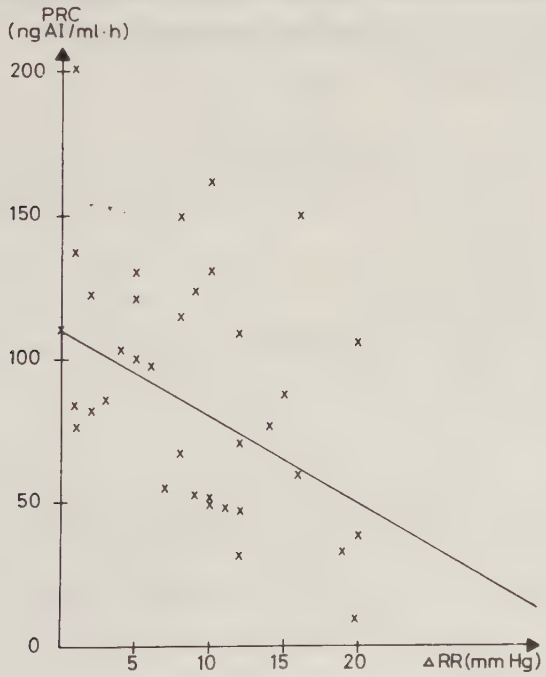

Abbildung 10: Regressionsgerade: Blutdruckanstieg unter Saralasininfusion und Ausgangswert der PRC (n = 36)
($y = -0,6 x + 109,8$)

Dieser Blutdruckanstieg war mit dem Ausgangswert der PRC negativ korreliert $r = -0,15$ (n.s. $p < 0,1$).
Der Blutdruckanstieg dauerte höchstens 5 Minuten.
Danach erfolgte immer ein steiler Blutdruckabfall unter den Ausgangswert. Der Blutdruckabfall war nicht mit dem Ausgangswert der PRC positiv korreliert.
Die Einzelergebnisse aller Untergruppen 2 sind für den Blutdruckanstieg unter Saralasin und den Ausgangswert der PRC in Tabelle 2 zusammengestellt.
(Aus Gründen der Raumaufteilung sind die Einzelergebnisse des Blutdruckanstiegs unter Saralasin in den Ergebnistabellen der Gruppen A 2, B 2, C 2 nicht mehr gesondert aufgeführt).

V Nr.	Gruppe A 2 PRC ngAI/ml.h 10′	RR (mm Hg) RR	Laev	Sar.-Peak	Gruppe B 2 PRC ngAI/ml.h	RR (mm Hg) RR	Laev	Sar.-Peak	Gruppe C 2 PRC ngAI/ml.h	RR (mm Hg) RR	Laev	Sar.-Peak
1	84	1	112	113	162	10	110	120	51	10	133	143
2	137	1	124	125	124	9	108	117	100	5	133	138
3	55	7	135	142	82	2	129	131	76	1	103	104
4	121	5	111	116	150	16	110	126	33	19	113	132
5	201	1	141	142	67	8	116	124	106	20	114	134
6	103	4	131	135	122	2	129	131	39	20	112	132
7	109	12	124	136	98	6	134	140	32	12	128	140
8	50	10	118	128	60	16	119	135	47	12	133	145
9	53	9	127	136	86	3	112	115	130	5	134	139
10	88	15	128	143	77	14	110	124	150	8	136	144
11	71	12	120	132	131	10	122	132	115	8	128	136
12	48	11	122	133	62	16	113	129	10	19	113	132
MW	97,2	7,8	124	131,8	102	9	118	127	74	12	123	135
$\pm S_E$	12,2	1,4	2,5	2,81	10,1	1,6	2,6	2,1	12,9	1,9	3,3	3,12

Tabelle 2: Blutdruckanstieg bei Beginn der Saralasininfusion (Sar.-Peak) und Ausgangswert der PRC der Gruppen A 2, B 2, C 2

Gruppe A 2:

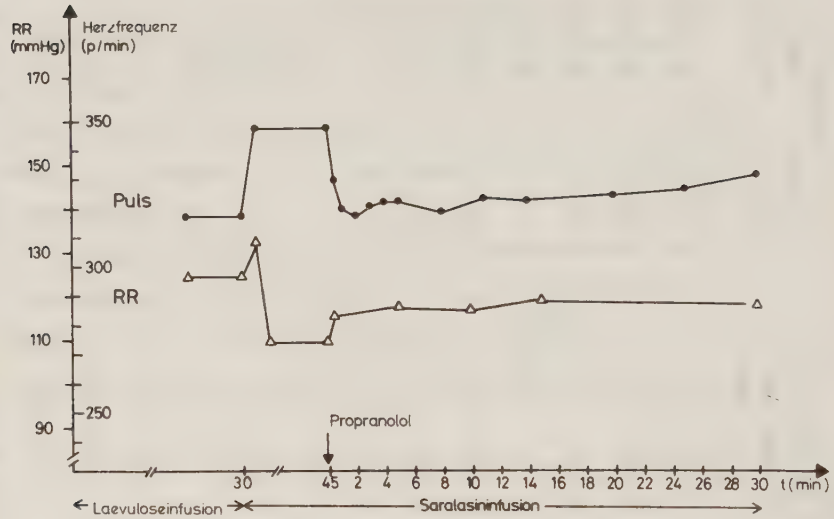

Abbildung 11: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach Saralasininfusion und Bolusinjektion von Propranolol (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 124 mm Hg $\pm$ 2,5 mm Hg stellt den Mittelwert des Blutdruckverlaufs zwischen der 20. und 30. Minute dar. Unter der Saralasininfusion stieg der Blutdruck innerhalb von 2,5 Minuten auf 132 mm Hg $\pm$ 2,8 mm Hg an. Nach 4 - 7 Minuten erfolgte ein steiler Blutdruckabfall auf 110 mm Hg $\pm$ 3,2 mm Hg. Sowohl der initiale Blutdruckanstieg als auch der Blutdruckabfall waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach der Bolusinjektion von Propranolol stieg der Blutdruck auf 115 mm Hg $\pm$ 2,6 mm Hg nach einer Minute und auf 118 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg nach 5 Minuten an. Auf diesem Niveau

blieb der Blutdruck für die restliche Meßdauer. Der Blutdruckanstieg nach Bolusinjektion von Propranolol war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).
Der durchschnittliche Blutdruckanstieg betrug 7,36 mm Hg $\pm$ 0,38 mm Hg. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Blutdruckanstieg nach Bolusinjektion von Propranolol zur Gruppe A 1.

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 317 $\pm$ 8,5 wurde als Mittelwert der Meßwerte bei 20 Min. und 30 Min. gebildet. Unter der Saralasininfusion stieg die Herzfrequenz auf 347 $\pm$ 8,3 an (Messung in der 40. Minute). Der Anstieg war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach der Bolusinjektion von Propranolol fiel die Herzfrequenz nach einer halben Minute auf 329 $\pm$ 10,4, nach zwei Minuten auf einen Tiefstand von 319 $\pm$ 8,4 und stieg innerhalb der 30 Minuten langsam auf 331 $\pm$ 6,8 an. Der Herzfrequenzabfall bezogen auf den Wert bei Saralasininfusion war hoch signifikant ($p < 0,001$).
Trotz der Propranololinjektion konnte aber die Herzfrequenz nie unter ihren Ausgangswert gesenkt werden. Der durchschnittliche Herzfrequenzabfall betrug 23,72 $\pm$ 1,2. Die durchschnittliche Herzfrequenzabnahme war damit in Gruppe A 2 statistisch signifikant niedriger als bei Gruppe A 1 (33,72 $\pm$ 0,6) ($p < 0,0005$).

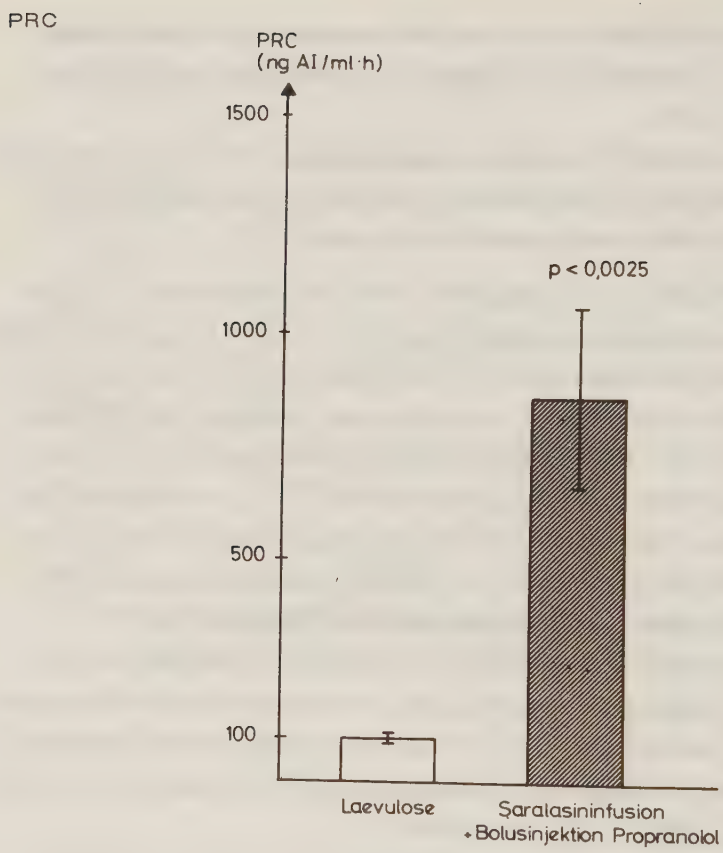

Abbildung 12: PRC - Mittelwerte vor und nach Saralasininfusion + Bolusinjektion von Propranolol (anderer Maßstab wie in Gruppe A 1)

Die PRC stieg von 97,17 ng A I/ml.h $\pm$ 12,23 ng A I/ml.h auf 852,17 ng A I/ml.h $\pm$ 194,23 ng A I/ml.h. Der PRC Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,0025$).

Die Einzelergebnisse der 12 Versuche der Gruppe A 2 sind in Tabelle 3 aufgeführt. Aus Gründen der Raumaufteilung wurden die Herzfrequenzwerte von 2, 4, 8, 20 und 25 Min. ausgelassen. Sie unterschieden sich statistisch nicht signifikant von den anderen Werten.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml	Urin Na. mval/l	PRC ng Al/ml.h 10′	PRC 75′	RR (mm Hg) Laev	RR Sar.	Saralasin+Propranolol 1′	5′	10′	15′	30′	Herzfrequenz / min Laev	Sar.	Saralasin + Propranolol 1/2′	1′	3′	5′	11′	14′	30′
1	188	49	4	120	84	569	112	98	117	118	117	117	112	250	288	252	252	264	264	276	276	276
2	194	48	4	180	137	390	124	110	112	122	120	117	112	336	360	348	312	324	336	336	336	345
3	193	48	3	139	55	2467	135	118	123	125	123	120	123	300	324	315	300	288	300	312	312	312
4	207	48	4	69	121	435	111	99	107	108	107	105	104	336	384	380	360	348	348	336	336	348
5	201	52	2	105	201	2066	141	134	129	140	138	142	137	288	324	300	312	312	312	300	300	324
6	186	48	3	88	103	514	131	119	124	128	118	129	128	360	384	360	348	348	336	336	348	336
7	224	48	5	74	109	725	124	108	114	117	117	118	117	324	336	324	312	324	324	324	330	336
8	214	47	3	91	50	758	118	92	94	97	97	101	103	324	348	348	312	330	315	324	312	312
9	218	46	4	58	53	405	127	107	114	115	117	122	121	324	372	336	324	345	336	336	336	360
10	209	47	6	74	88	631	128	112	118	117	118	123	120	300	336	300	324	300	312	312	312	324
11	210	47	6	78	71	548	120	111	119	118	117	114	115	348	372	372	360	360	372	372	372	360
12	214	46	5	48	94	781	122	108	113	109	110	114	118	312	336	312	315	300	312	324	324	336
MW	205	47,8	4,1	93,7	97,2	852	124	110	115	118	117	119	118	317	347	329	319	320	322	324	322	331
$\pm S_E$	3,6	0,46	0,35	10,9	12,2	194	2,5	3,2	2,6	3,1	2,8	3,1	2,8	8,5	8,3	10,4	8,4	8,2	7,8	6,9	7,4	6,8

Tabelle 3: Ergebnisse der Gruppe A 2

Gruppe A 3: Untergruppe 3: 30 Minuten Laevuloseinfusion, danach 45 Minuten CEI - Infusion (0,6 mg/kg.h)

Vorversuch zu Untergruppe 3 (CEI - Infusion)

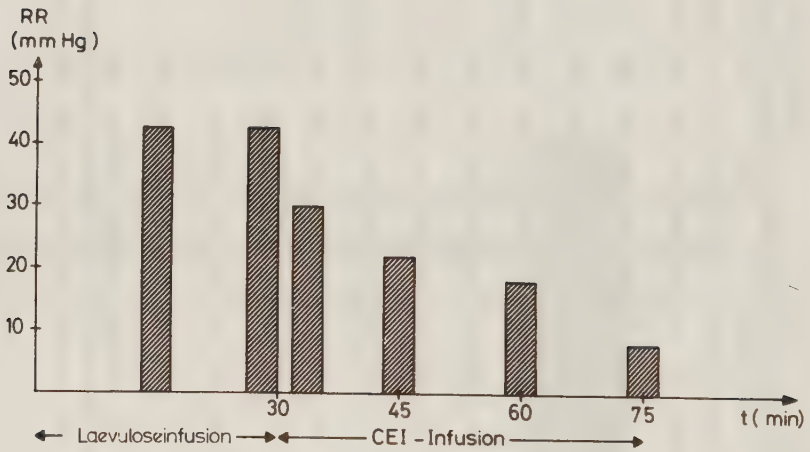

Abbildung 13: Hemmung des Blutdruckanstiegs nach Bolusinjektion von 330 ng A I durch CEI - Infusion (0,6 mg/kg . h), (n = 3)

Durch die Injektion von 330 ng AI wurde eine durchschnittliche Blutdruckerhöhung von 42 mm Hg erzielt. 2,5 Minuten nach Anlegen der CEI - Infusion betrug die Blutdruckerhöhung auf Bolusinjektion von 330 ng A I 30 mm Hg, nach 15 Minuten 22 mm Hg, nach 30 Minuten 18 mm Hg und nach 45 Minuten 8 mm Hg. Aus dem Ergebnis kann gefolgert werden, daß die Blutdruckwirkung des RAS auch bei maximaler Stimulation (330 ng A I) durch die CEI - Infusion von 0,6 mg/kg . h nach 75 Minuten zu mehr als 80 % aufgehoben war.

Gruppe A 3

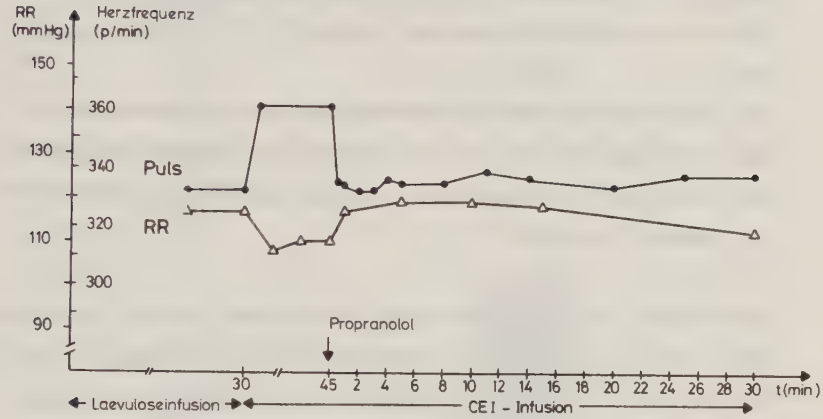

Abbildung 14: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach CEI - Infusion und Bolusinjektion von Propranolol (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 117 mm Hg $\pm$ 2,9 mm HG wurde wie bei Gruppe A 2 ermittelt. Unter der CEI - Infusion fiel der Blutdruck langsam innerhalb von 5 Minuten auf 108 mm Hg $\pm$ 2,7 mm Hg ab und pendelte sich nach weiteren 5 Minuten bei 110 mm Hg $\pm$ 2,7 mm Hg ein. Der Blutdruckabfall war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zum Blutdruckabfall unter Saralasin. Nach der Bolusinjektion von Propranolol stieg der Blutdruck nach einer Minute auf 116 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg, nach 5 Minuten auf 119 mm Hg $\pm$ 3,5 mm Hg an.

Bis zur 15. Minute blieb er auf diesem Niveau und fiel bis zur 30. Minute auf 112 mm Hg $\pm$ 3,5 mm Hg ab.
Der Blutdruckanstieg nach Propranolol bezogen auf den Blutdruckwert unter CEI - Infusion war mit ($p<0,001$) hoch signifikant. Der Blutdruckanstieg nach 30 Minuten war mit ($p < 0,1$) nicht mehr signifikant.
Der durchschnittliche Blutdruckanstieg nach Bolusinjektion von Propranolol betrug 6,77 mm Hg $\pm$ 0,84 mm Hg. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Blutdruckverhalten nach Propranolol zur Gruppe A 1 und A 2.

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 322 $\pm$ 6,8 wurde wie bei Gruppe A 2 ermittelt. Unter der CEI - Infusion stieg die Herzfrequenz auf 361 $\pm$ 7,6. Der Anstieg der Herzfrequenz war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach der Bolusinjektion von Propranolol fiel die Herzfrequenz innerhalb einer halben Minute auf 335 $\pm$ 4,8 ab und pendelte sich dann auf einem Niveau von 337 $\pm$ 4,5 ein. Der Herzfrequenzabfall nach Propranolol bezogen auf den Herzfrequenzwert unter CEI - Infusion war statistisch hoch signifikant ($p<0,001$). Genau so wie bei Gruppe A 2 unter Saralasin konnte auch hier unter CEI - Infusion die Herzfrequenz nach Propranololinjektion nicht mehr unter ihren Ausgangswert gesenkt werden. Die durchschnittliche Herzfrequenzabnahme in Gruppe A 3 betrug nach Bolusinjektion von Propranolol 25,58 $\pm$ 0,7.
Die Herzfrequenzabnahme unter Propranolol unterschied sich in Gruppe A 3 statistisch signifikant von der Herzfrequenzabnahme der Gruppe A 1 ($p < 0,0005$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied von Gruppe A 3 zu Gruppe A 2.

PRC

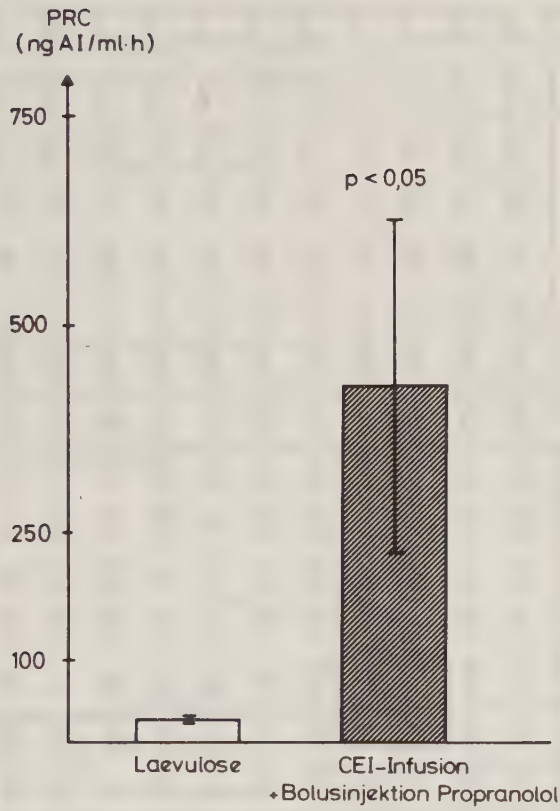

Abbildung 15: PRC-Mittelwerte vor und nach CEI-Infusion + Bolusinjektion von Propranolol (n = 12) (anderer Maßstab wie bei Gruppe A 1 und A 2)

Die PRC stieg von 27 ng AI/ml.h auf 426 ng AI/ml.h. Der PRC-Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zum PRC-Anstieg bei Gruppe A 2. Die Einzelwerte der 12 Versuche sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die aus Gründen der Raumaufteilung ausgelassenen Herzfrequenzwerte von 2, 3, 4, 8, 20 und 25 Minuten unterschieden sich nicht signifikant von den anderen Herzfrequenzwerten.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml.	Urin Na. mval/l	PRC ng Al/ml.h 10′	PRC ng Al/ml.h 75′	RR (mm Hg) Laev	RR (mm Hg) CEI		RR (mm Hg) CEI + Propranolol					Herzfrequenz / min Laev	Herzfrequenz / min CEI	Herzfrequenz / min CEI + Propranolol					
								35′	40′	1′	5′	10′	15′	30′			1/2′	1′	5′	11′	14′	30′
1	219	48	2,5	128	21	248	133	121	124	130	138	135	130	127	360	396	348	348	360	360	348	360
2	228	52	3	150	22	73	114	106	111	113	116	117	117	111	348	396	360	348	336	336	336	360
3	216	49	2	150	12	58	119	112	114	117	123	126	125	121	312	336	300	312	300	324	324	312
4	181	47	1	217	17	273	114	107	111	123	124	120	117	110	288	324	312	312	312	300	300	312
5	199	48	6	94	15	54	108	102	99	107	107	109	107	103	312	348	324	324	324	324	324	324
6	211	53	2	236	67	2136	135	124	123	132	134	133	134	131	348	384	348	348	348	348	348	348
7	223	51	3	203	63	1715	126	117	122	133	133	131	131	127	300	336	336	336	336	348	336	324
8	185	46	4	91	32	185	107	97	101	105	102	103	104	96	348	360	336	336	336	348	348	348
9	183	48	2	95	45	38	103	97	96	103	105	107	105	100	336	336	336	324	324	336	336	324
10	184	46	4	110	5,8	66	115	113	110	111	116	117	117	112	360	396	348	360	360	360	360	360
11	181	48	4	120	9,4	76,1	114	103	109	116	124	124	121	111	336	360	336	336	348	348	348	348
12	185	45	3	100	9,3	190	112	99	103	106	107	108	106	98	336	360	336	324	336	336	336	336
MW	200	48,4	3,0	141	27	426	117	108	110	116	119	119	118	112	332	361	335	334	335	339	337	338
$\pm S_E$	5,3	0,7	0,4	14,8	6	204	2,9	2,7	2,7	3,1	3,5	3,1	3,1	3,5	6,8	7,6	4,8	4,4	5,2	4,9	4,5	5,3

Tabelle 4: Ergebnisse der Gruppe A 3

5. 3. Gruppe B

In der Gruppe B bekamen alle Ratten in der 45. Minute eine Bolusinjektion von 0,075 mg/100 g KG Atenolol.

Gruppe B 1: Versuchsablauf entspricht Gruppe A 1 (anstatt Propranolol erfolgte eine Atenololinjektion).

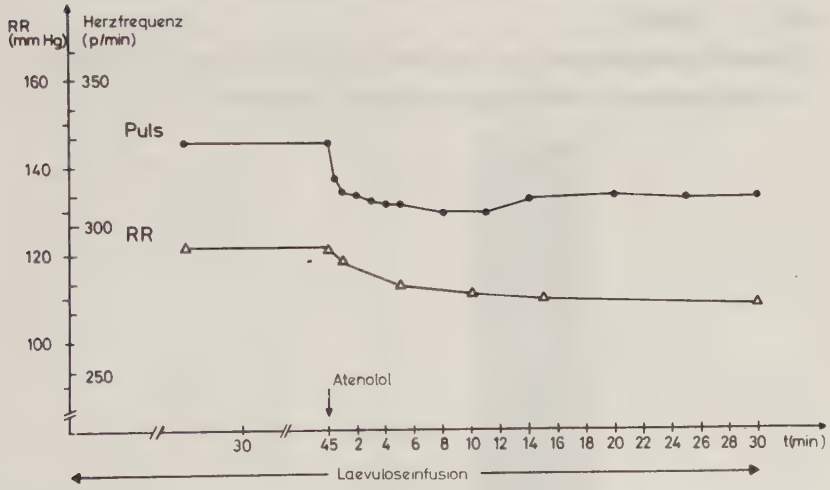

Abbildung 16: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach Bolusinjektion von Atenolol (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 122 mm Hg $\pm$ 3,6 mm Hg wurde wie in Gruppe A 1 ermittelt. Nach der Bolusinjektion von Atenolol sank der Blutdruck langsam ab: Nach einer Minute auf 119 mm Hg $\pm$ 4,2 mm Hg, nach 5 Minuten auf 113 mm Hg $\pm$ 4,1 mm Hg, nach 30 Minuten auf 109 mm Hg $\pm$ 3,5 mm Hg.

Bis auf den Blutdruckwert nach einer Minute war der Blutdruckabfall nach Bolusinjektion von Atenolol statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Blutdruckabnahme betrug 8,8 mm Hg $\pm$ 1 mm Hg.

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 338 $\pm$ 6,7 wurde wie in Gruppe A 1 ermittelt. Die Herzfrequenz sank nach Bolusinjektion von Atenolol auf 316 $\pm$ 8,3 nach einer halben Minute auf 305 $\pm$ 7,4 nach 5 Minuten ab und stieg nach 30 Minuten geringfügig auf 311 $\pm$ 8,3 an.
Die Herzfrequenzabnahme war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Herzfrequenzabnahme betrug 29 $\pm$ 0,9.

PRC

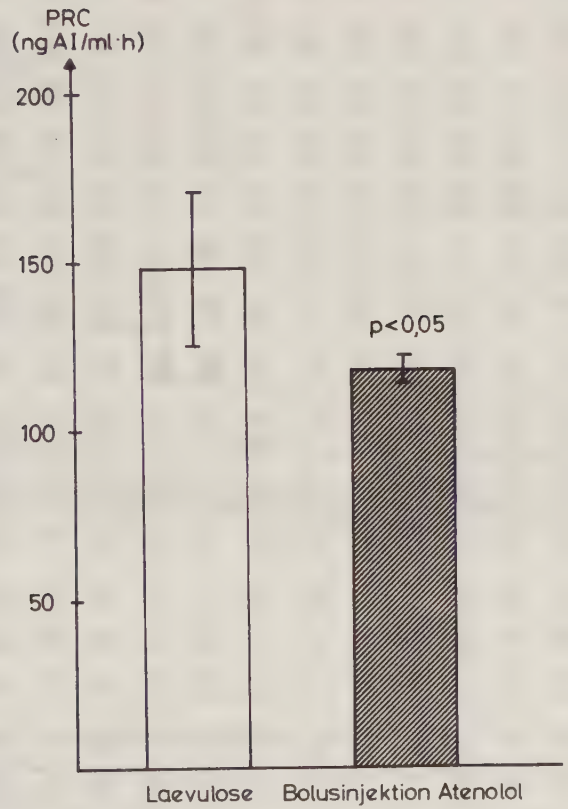

Abbildung 17: PRC-Mittelwerte vor und nach Bolusinjektion von Atenolol (n = 12) (Maßstab wie bei Gruppe A 1).

Die PRC sank von 148 ng Al/ml.h $\pm$ 23 ng Al/ml.h auf 119 ng Al/ml.h $\pm$ 4 ng Al/ml.h. Der PRC-Abfall unter Atenolol war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zum PRC-Abfall unter Propranolol bei Gruppe A 1.

Die Einzelergebnisse der 12 Versuche der Gruppe B 1 sind in Tabelle 5 aufgeführt. Tabellenanordnung wie bei Gruppe A 1.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml	Urin Na. mval/l	PRC ng Al/ml.h 10′	PRC ng Al/ml.h 75′	RR (mm Hg) Laev	RR (mm Hg) Atenolol 1′	5′	10′	15′	30′	Herzfrequenz / min Laev	Herzfrequenz / min Atenolol 1/2′	1′	3′	5′	8′	11′	14′	20′	30′
1	206	48	5	99	126,8	216,8	133	132	129	129	125	120	372	336	312	312	312	312	312	324	324	336
2	211	47	4	131	78,6	62,3	138	135	130	128	125	123	312	300	300	285	285	285	285	300	300	300
3	228	50	2	186	61,2	83,2	138	137	127	123	121	120	324	300	288	312	300	288	300	300	300	276
4	186	53	2	51	93,9	76,7	140	141	135	133	134	130	360	360	348	336	348	348	336	336	336	336
5	196	50	3	161	127,8	81,2	111	111	102	100	101	103	300	252	252	264	264	252	240	252	252	240
6	207	49	6	52	188,1	105	107	97	95	94	93	94	324	312	312	312	312	300	312	324	324	324
7	219	47	3	96	186,9	97,4	116	112	107	101	103	102	336	315	324	300	312	312	312	312	324	330
8	186	50	4	214	372,9	131,8	117	115	111	109	107	106	324	300	288	288	288	300	300	300	300	312
9	183	48	4	149	130,9	62,5	122	117	116	114	113	113	372	360	360	348	324	312	312	312	312	312
10	186	47	4	124	134,2	85,4	109	106	95	96	94	95	340	324	336	324	324	324	324	324	324	324
11	183	49	4	103	130	87,4	118	117	113	112	108	111	360	324	324	324	336	336	324	336	336	336
12	182	47	3	188	147,4	130,5	109	103	99	96	99	95	336	312	300	288	288	288	300	300	300	300
MW	198	48,8	3,7	130	148	119	122	119	113	111	110	109	338	316	312	309	308	305	305	309	311	311
$\pm S_E$	4,6	0,5	0,33	15	23	4	3,6	4,2	4,1	4,1	3,9	3,5	6,7	8,3	8,5	7,2	6,9	7,4	7,1	6,5	6,7	8,3

Tabelle 5: Ergebnisse der Gruppe B 1

Gruppe B 2: Versuchsablauf entspricht Gruppe A 2 (anstatt Propranolol- erfolgte eine Atenololinjektion).

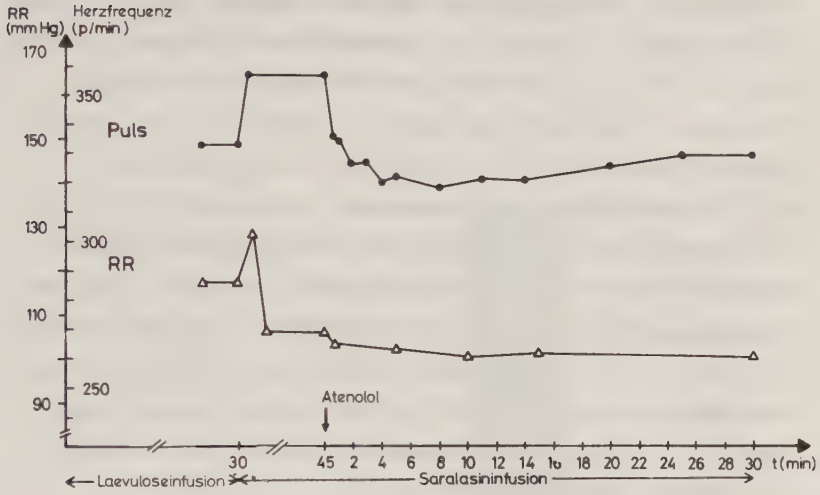

Abbildung 18: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach Saralasininfusion und Bolusinjektion von Atenolol (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 118 mm Hg ± 2,6 mm Hg wurde wie in Gruppe A 2 ermittelt. Unter der Saralasininfusion stieg der Blutdruck innerhalb von 2,5 Min. auf 127 mm Hg ± 2,1 mm Hg an. Nach 4 - 7 Min. erfolgte ein steiler Blutdruckabfall auf 106 mm Hg ± 2,3 mm Hg. Sowohl der initiale Blutdruckanstieg als auch der Blutdruckabfall waren statistisch hoch signifikant ($p < 0{,}001$).

Nach der Bolusinjektion von Atenolol sank der Blutdruck langsam ab: Nach 1 Min. auf 104 mm Hg ± 2,2, nach 5 Min. auf 102 mm Hg ± 2,2 mm Hg und nach 30 Min. auf 101 mm Hg ± 2,6 mm Hg.

Der Blutdruckabfall war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die durchschnittliche Blutdruckabnahme betrug - 4,28 mm Hg $\pm$ 0,37 mm Hg. Die Blutdruckabnahme nach Atenololinjektion bei Gruppe B 2 war statistisch signifikant niedriger als bei Gruppe B 1 ($p < 0,01$).

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 333 $\pm$ 5,9 wurde wie in Gruppe A 2 ermittelt. Bei Saralasininfusion stieg die Herzfrequenz auf 357 $\pm$ 7,4. Der Anstieg war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach der Bolusinjektion von Atenolol fiel die Herzfrequenz erst schnell auf 327 $\pm$ 8 nach 3 Min., dann langsam auf 321 $\pm$ 5,1 nach 14 Min. ab und stieg nach 30 Min. auf 330 $\pm$ 7,5 an. Der Herzfrequenzabfall bezogen auf den Herzfrequenzwert unter der Saralasininfusion war immer hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Herzfrequenz konnte aber nicht statistisch signifikant unter den Ausgangswert von 333 $\pm$ 5,9 gesenkt werden. Der Durchschnittswert des Herzfrequenzabfalls bezogen auf den Wert unter reiner Saralasininfusion betrug 30 $\pm$ 1,6. Beim Herzfrequenzabfall bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zu Gruppe B 1.

PRC

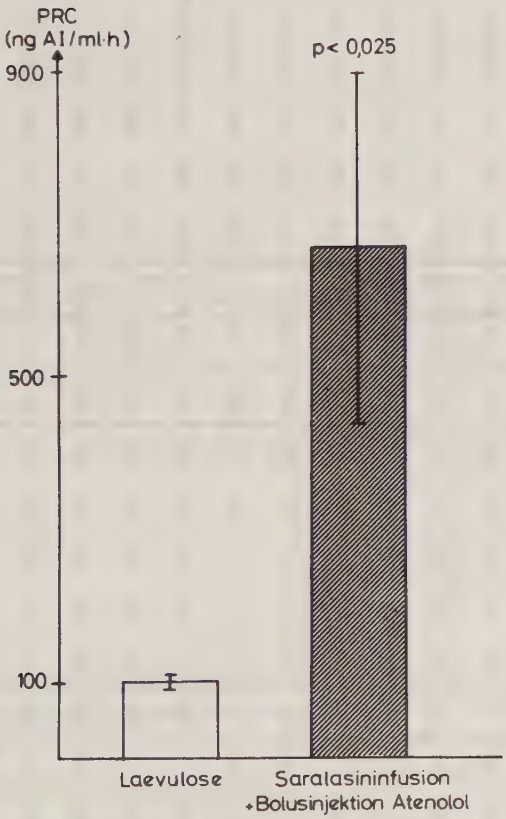

Abbildung 19: PRC-Mittelwerte vor und nach Saralasininfusion + Bolusinjektion von Atenolol (n = 12)
(Maßstab wie bei Gruppe A 3)

Die PRC stieg von 102 ng AI/ml.h $\pm$ 10,1 ng AI/ml.h auf 611 ng AI/ml.h $\pm$ 234 ng AI/ml.h. Der PRC Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,025$). Der Unterschied des PRC-Anstiegs zur Gruppe A 2 war statistisch nicht signifikant. Die Einzelergebnisse der 12 Versuche der Gruppe B 2 sind in Tabelle 6 aufgeführt. Tabellenanordnung wie bei Gruppe A 2.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml	Urin Na. mval/l	PRC ng AI/ml,h 10′	PRC 75′	RR (mm Hg) Laev	RR Sar	RR Saralasin + Atenolol 1′	5′	10′	15′	30′	Herzfrequenz / min Laev	Sar	1/2′	Saralasin + Atenolol 1′	3′	5′	11′	14′	30′
1	192	51	3	146	162	831	110	97	96	93	94	95	95	324	360	345	330	360	336	324	324	336
2	190	50	3	90	124	130	108	97	98	94	90	95	98	300	324	288	300	276	276	276	288	288
3	196	52	2	160	82	3087	129	116	107	110	107	113	115	324	348	300	300	312	312	312	300	300
4	187	48	3	124	150	170	110	100	103	100	97	96	95	348	390	372	384	360	336	360	348	348
5	204	49	4	119	67	85	116	104	98	99	102	98	99	312	312	300	312	288	312	315	312	324
6	186	53	3	119	122	774	129	115	117	115	115	113	113	348	360	336	324	324	312	312	324	312
7	218	50	6	69	98	513	134	120	117	114	114	115	115	348	372	360	360	336	336	324	324	336
8	215	48	4	58	60	500	119	112	110	104	103	104	104	336	372	360	348	336	330	348	336	336
9	209	47	5	56	86	460	112	98	96	96	90	93	94	348	360	360	360	345	348	336	336	360
10	210	48	3	64	77	322	110	102	98	95	95	88	89	360	390	360	360	345	336	330	330	348
11	204	46	4	72	131	350	122	108	104	103	102	106	102	348	372	348	348	345	348	336	330	372
12	218	48	5	79	62	115	113	103	101	101	95	99	95	300	324	300	285	300	288	288	300	300
MW	203	49,2	3,8	96,3	102	611	118	106	104	102	100	101	101	333	357	336	334	327	323	322	321	330
$\pm S_E$	3,4	0,6	0,33	10,3	10,1	234	2,6	2,3	2,2	2,2	2,4	2,6	2,6	5,9	7,4	8,7	8,8	8,0	6,6	6,8	5,1	7,5

Tabelle 6: Ergebnisse der Gruppe B 2

Gruppe B 3: Versuchsablauf entspricht Gruppe A 3 (anstatt Propranolol - erfolgte eine Atenololinjektion).

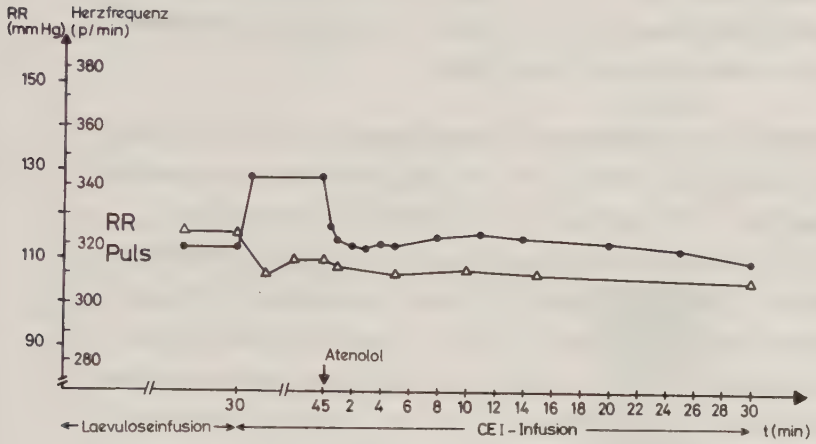

Abbildung 20: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach CEI-Infusion und Bolusinjektion von Atenolol (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 116 mm Hg $\pm$ 2,8 mm Hg wurde wie bei Gruppe A 2 ermittelt. Unter der CEI-Infusion fiel der Blutdruck nach 5 Min. langsam auf einen Tiefpunkt von 107 mm Hg $\pm$ 3,2 mm Hg ab und pendelte sich nach 10 Min. bei 110 mm Hg $\pm$ 2,9 mm Hg ein. Der Blutdruckabfall war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach der Bolusinjektion von Atenolol fiel der Blutdruck nur noch leicht ab: Nach 1 Min. auf 109 mm Hg $\pm$ 3 mm Hg, nach 10 Min. auf 108 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg und nach 30 Min. auf 106 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg.

Der Blutdruckabfall nach Atenolol bezogen auf den Blutdruckwert der reinen CEI-Infusion war statistisch nicht signifikant. Der durchschnittliche Blutdruckabfall betrug - 2,4 mm Hg $\pm$ 0,33 mm Hg. Der Blutdruckabfall nach Atenololinjektion bei Gruppe B 3 war statistisch signifikant niedriger als bei Gruppe B 1 ($p < 0,0005$) und statistisch signifikant niedriger als bei Gruppe B 2 ($p < 0,025$).

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 319 $\pm$ 5,4 wurde wie bei Gruppe A 2 ermittelt. Unter der CEI-Infusion stieg die Herzfrequenz auf 343 $\pm$ 6,2. Der Anstieg war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Nach der Bolusinjektion von Atenolol fiel die Herzfreqenz innerhalb von 1/2 Min. auf 326 $\pm$ 6,1, nach 5 Min.auf 320 $\pm$ 6,2 und langsam nach 30 Min. auf 315 $\pm$ 5,9 ab. Der Herzfrequenzabfall nach Atenolol bezogen auf den Herzfrequenzwert bei reiner CEI-Infusion war immer statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Trotz der Atenololinjektion sank auch hier bei Gruppe B 3 wie bei Gruppe B 2, A 2 und A 3 die Herzfrequenz nicht unter den Ausgangswert bei Laevuloseinfusion. Die durchschnittliche Herzfrequenzabnahme nach Atenolol betrug in Gruppe B 3 - 21,94 $\pm$ 0,8. Der durchschnittliche Herzfrequenzabfall in Gruppe B 3 war statistisch signifikant niedriger als in Gruppe B 1 (- 29 $\pm$ 0,6) ($p < 0,0005$).

PRC

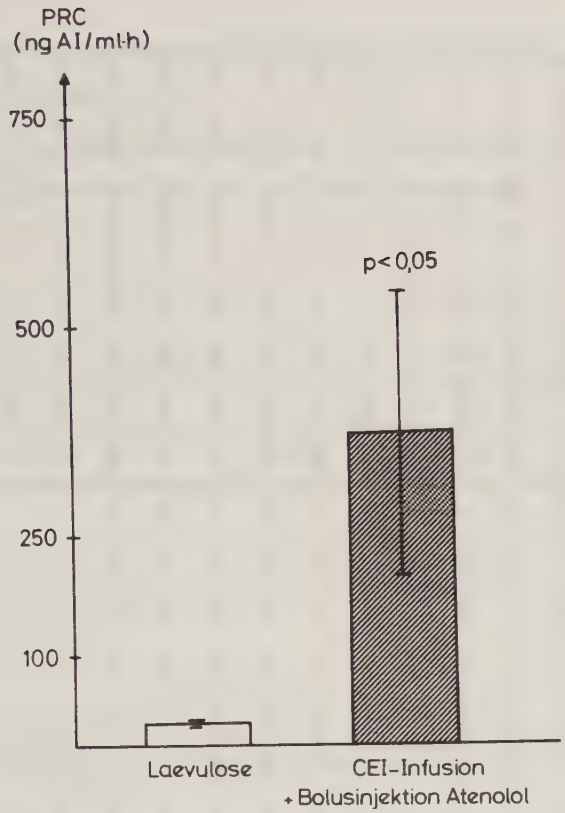

Abbildung 21: PRC-Mittelwerte vor und nach CEI-Infusion + Bolusinjektion von Atenolol (n = 12)
(Maßstab wie bei Gruppe A 3)

Die PRC stieg von 25 ng AI/ml.h $\pm$ 4,22 ng AI/ml.h auf 351 ng AI/ml.h $\pm$ 173 ng AI/ml.h. Der PRC-Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zum PRC-Anstieg bei Gruppe A 3. Die Einzelwerte der 12 Versuche sind in Tabelle 7 aufgeführt. Tabellenanordnung wie bei Gruppe A 3.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml	Na. mval/l	PRC ng Al/ml.h 10′	75′	RR (mm Hg) Laev	CEI 35′	40′	CEI + Atenolol 1′	5′	10′	15′	30′	Herzfrequenz / min Laev	CEI	CEI + Atenolol 1/2′	1′	5′	11′	14′	30′
1	187	46	2	82	20	222	107	93	99	94	93	101	101	92	360	372	360	336	348	360	360	348
2	182	47	3	126	20	311	113	101	105	102	97	99	100	96	312	336	324	324	324	324	324	324
3	191	49	3	118	18	104	110	98	102	102	101	101	98	100	348	372	360	348	360	348	360	348
4	187	46	2	71	9,4	131	104	92	96	95	96	95	95	97	300	336	320	324	324	324	336	336
5	205	49	3	154	13	189	123	117	117	120	117	118	121	117	300	312	312	312	300	312	312	300
6	199	48	2	185	9,4	70	113	104	106	105	104	103	102	99	312	360	336	324	312	312	312	300
7	196	46	3	140	13	63	121	115	116	116	116	114	116	113	324	324	300	300	300	312	300	300
8	209	46	2	170	38	105	127	118	122	118	120	118	115	114	312	348	336	324	336	324	324	300
9	194	47	3	159	23	376	114	103	110	109	107	107	104	100	324	372	345	336	336	348	336	312
10	181	50	2	244	46	327	123	116	118	119	118	121	119	117	300	324	312	312	300	312	312	300
11	214	47	4	101	40	2227	135	125	126	123	122	125	126	124	324	324	300	312	300	300	300	288
12	211	51	3	113	51	86	104	99	99	99	93	94	93	97	312	336	312	312	300	312	300	324
MW	197	47,7	2,7	139	25	351	116	107	110	109	107	108	107	106	319	343	326	322	320	324	323	315
$\pm S_E$	3	0,5	0,19	13,9	4,22	173	2,8	3,2	2,9	3,0	3,2	3,1	3,2	3,1	5,4	6,2	6,1	3,9	6,1	5,3	6,2	5,9

Tabelle 7: Ergebnisse der Gruppe B 3

5. 4. Gruppe C

In der Gruppe C erhielten alle Ratten ab der 45. Min. eine Orciprenalininfusion (80 ug/kg.h).

Gruppe C 1: Versuchsablauf entspricht Gruppe A 1 (anstatt einer Propranololinjektion erfolgte in der 45. Min. eine Orciprenalininfusion).

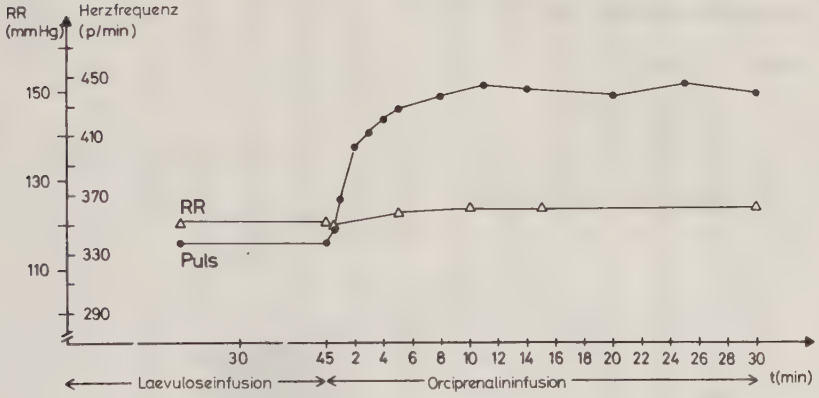

Abbildung 22: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach Orciprenalininfusion (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 121 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg wurde wie in Gruppe A 1 ermittelt. Unter der Orciprenalininfusion fand sich nur ein leichter Blutdruckanstieg bis auf 124 mm Hg $\pm$ 3,2 mm Hg nach 30 Min. Die Blutdruckänderungen waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 339 ± 8,1 wurde wie in Gruppe A 1 ermittelt. Unter der Orciprenalininfusion stieg die Herzfrequenz rapide an:

nach 1/2 Min. auf 348 ± 7,1
" 1 " " 368 ± 6,2
" 3 " " 413 ± 10,8
" 8 " " 437 ± 8

Auf diesem Niveau blieb die Herzfrequenz für die restliche Zeit der Orciprenalininfusion. Der Herzfrequenzanstieg war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Herzfrequenzzunahme betrug 80,25 ± 9.

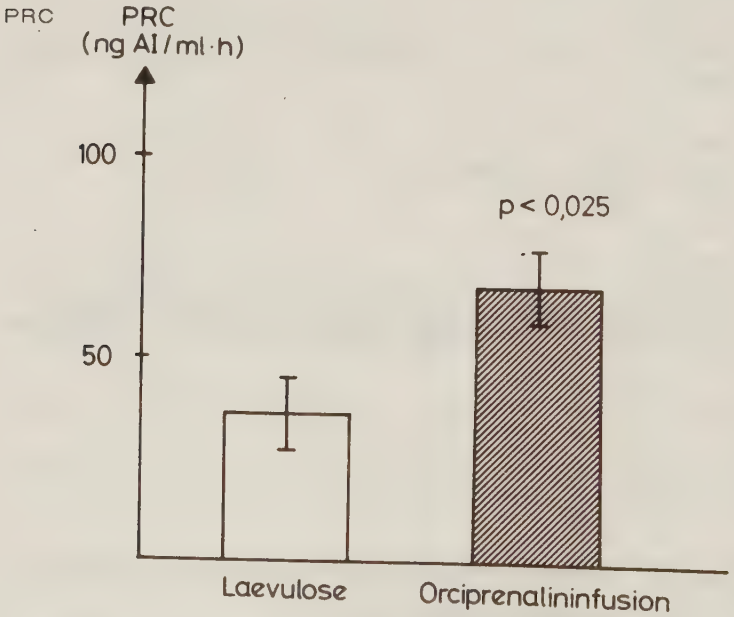

Abbildung 23: PRC-Mittelwerte vor und nach Orciprenalininfusion (n = 12) (Maßstab wie bei Gruppe A 1)

Die PRC stieg von 36,4 ng AI/ml.h ± 9 ng AI/ml.h auf 68 ng AI/ml.h ± 9,4 ng AI/ml.h. Der PRC-Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,025$).

Die Einzelergebnisse der 12 Versuche der Gruppe C 1 sind in Tabelle 8 aufgeführt. Tabellenanordnung wie bei Gruppe A 1.

V Nr.	KG g	HK %	Urin Vol. ml	Urin Na. mval/l	PRC ng Al/ml.h 10′	PRC ng Al/ml.h 75′	RR (mm Hg) Laev	RR (mm Hg) Orciprenalininf. 1′	5′	10′	15′	30′	Laev	Herzfrequenz / min. Orciprenalininfusion 1/2′	1′	3′	5′	8′	11′	14′	20′	30′
1	181	48	3	99	9,2	67	121	124	123	123	124	119	288	312	348	336	408	384	432	432	432	372
2	181	49	1	238	59	56	105	102	108	106	109	111	348	348	360	360	384	396	396	420	420	420
3	184	48	1	250	123	71	134	136	133	133	134	132	360	348	360	408	420	420	432	432	408	420
4	182	47	4	99	38	148	130	131	138	138	136	134	360	348	372	420	432	444	432	432	420	432
5	238	49	3	155	22	93	133	127	130	135	137	135	312	325	380	444	480	480	480	456	444	444
6	239	46	6	142	5,6	27	112	115	115	116	117	122	336	345	384	420	432	432	420	420	444	456
7	235	47	6	137	17	86	131	125	137	138	134	136	324	360	384	420	420	468	456	396	396	432
8	240	45	3	158	19	45	118	120	123	123	119	120	300	312	312	408	420	432	420	432	432	432
9	224	46	3	150	37	78	132	130	129	131	137	139	336	336	390	444	444	444	444	456	468	492
10	185	48	2	154	32	69	118	117	120	122	119	123	372	384	384	456	480	432	480	480	456	480
11	181	47	2	114	29	48	107	109	108	110	109	110	360	384	375	456	444	456	468	456	456	456
12	184	45	2	175	46	28	111	108	111	112	111	107	372	372	372	384	384	456	480	492	468	444
MW	205	47,1	3	156	36,4	68	121	120	123	124	124	124	339	348	368	413	429	437	445	442	437	440
$\pm S_E$	7,9	0,4	0,48	13,7	9	9,4	3,1	3	3,1	3,2	3,3	3,2	8,1	7,1	6,2	10,8	8,9	8	8	7,8	6,7	3,9

Tabelle 8: Ergebnisse der Gruppe C 1

Gruppe C 2: Versuchsablauf entspricht Gruppe A 2 (anstatt einer Propranololinjektion erfolgte ab der 45 Min. eine Orciprenalininfusion).

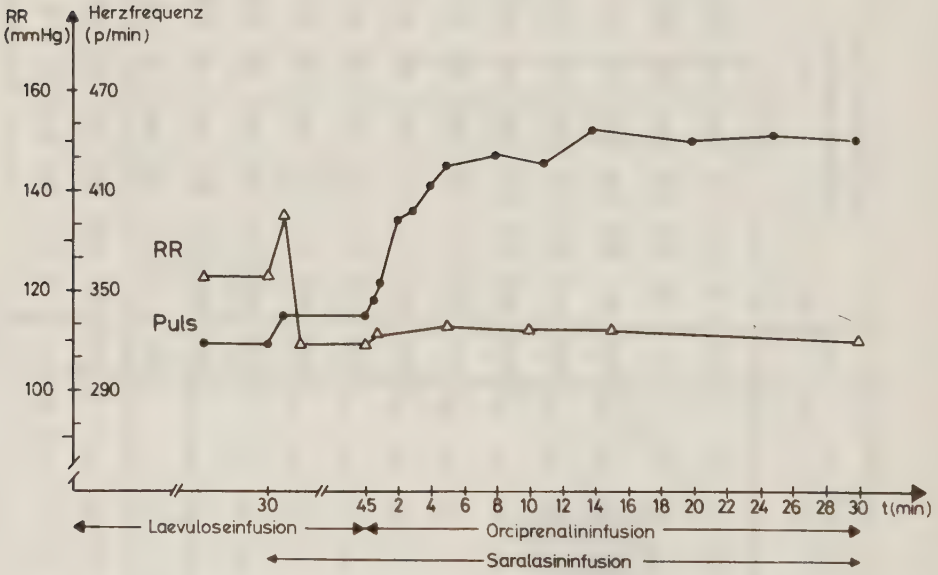

Abbildung 24: Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte vor und nach Saralasin- und Orciprenalininfusion (n = 12)

Blutdruck: Der Ausgangswert des Blutdrucks von 123 mm Hg $\pm$ 3,3 mm Hg wurde wie in Gruppe A 2 ermittelt. Unter der Saralasininfusion stieg der Blutdruck innerhalb von 2,5 Min. auf 135 mm Hg $\pm$ 3,1 mm Hg an. Nach 4 - 7 Min. erfolgte ein steiler Blutdruckabfall auf 110 mm Hg $\pm$ 3,3 mm Hg. Sowohl der initiale Blutdruckanstieg als auch der Blutdruckabfall waren statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Unter der Orciprenalininfusion zeigte sich nur ein leichter Blutdruckanstieg bis auf 113 mm Hg $\pm$ 3,5 mm Hg nach 10 Min. Die Blutdruckänderungen waren aber statistisch nicht signifikant.

Herzfrequenz: Der Ausgangswert der Herzfrequenz von 318 $\pm$ 5,8 wurde wie in Gruppe A 2 ermittelt. Unter der Saralasininfusion stieg die Herzfrequenz auf 334 $\pm$ 9,1. Der Anstieg war statistisch signifikant ($p < 0,005$). Unter der Orciprenalininfusion stieg die Herzfrequenz rapide an:

Nach 1/2 Min. auf 345 $\pm$ 9,1
" 3 " " 397 $\pm$ 15,4
" 5 " " 425 $\pm$ 12,3
" 14 " " 445 $\pm$ 8,8

Auf diesem Niveau blieb die Herzfrequenz für die restliche Zeit der Orciprenalininfusion. Der Herzfrequenzanstieg war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Der durchschnittliche Herzfrequenzanstieg (vom Ausgangswert aus gemessen) betrug 93,4 $\pm$ 9,7. Der Herzfrequenzanstieg bei Gruppe C 2 war um 13,15 höher als bei Gruppe C 1. Der Unterschied war aber statistisch nicht signifikant.

PRC

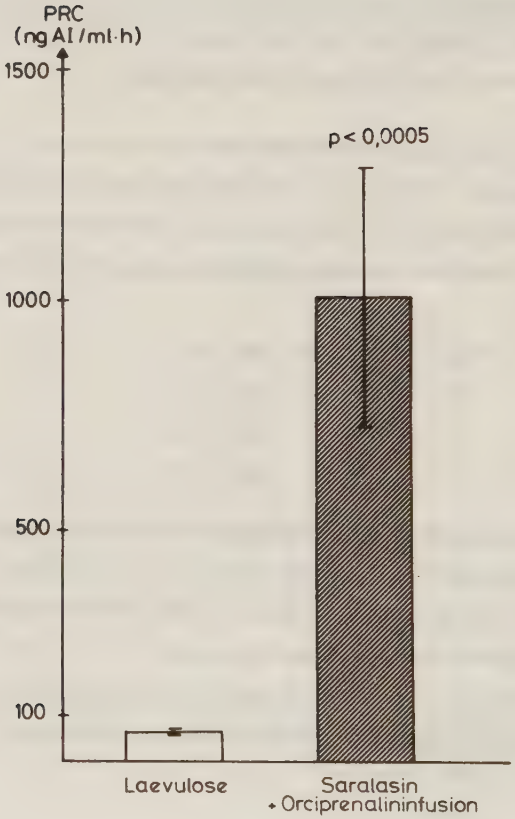

Abbildung 25: PRC-Mittelwerte vor und nach Saralasin- + Orciprenalininfusion (n = 12)
(Maßstab wie bei Gruppe A 2)

Die PRC stieg von 74 ng Al/ml.h $\pm$ 12,9 ng Al/ml.h auf 1778 ng Al/ml.h $\pm$ 288 ng Al/ml.h. Der PRC-Anstieg war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$). Der Unterschied des PRC-Anstiegs von Gruppe C 2 zu Gruppe C 1 war statistisch hoch signifikant ($p < 0,0001$), ebenso der Unterschied des PRC-Anstiegs zu Gruppe A 2 bzw. B 2 ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,0025$).

Die Einzelergebnisse der Versuche der Gruppe C 2 sind in Tabelle 9 aufgeführt. Tabellenanordnung wie bei Gruppe A 2.

V	KG	HK	Urin Vol.	Urin Na.	PRC ng Al/ml.h		RR (mm Hg)		Sar.-+Orciprenalininf.					Herzfrequenz / min		Saralasin-+Orciprenalininfusion					
Nr.	g	%	ml	mval /l	10′	75′	Laev	Sar	1′	5′	10′	15′	30′	Laev	Sar	1/2′	1′	3′	5′	11′	14′	30′
1	181	51	2	194	51	1854	133	125	126	126	130	128	125	348	348	360	396	435	465	444	444	468
2	194	49	1,5	248	100	2266	133	120	120	125	123	123	121	312	324	336	336	336	360	408	432	408
3	196	40	3	125	76	1428	103	85	87	89	85	86	84	348	396	405	408	420	432	420	456	456
4	198	49	3	196	33	3228	113	103	107	108	109	105	106	300	336	336	372	444	444	432	456	480
5	199	50	2	115	106	1827	114	100	106	105	106	112	109	324	348	396	396	456	480	492	504	492
6	205	51	3	212	39	1095	112	101	99	104	106	105	103	300	312	348	390	450	444	456	444	432
7	229	51	4	112	32	1060	128	108	117	122	125	114	109	312	312	300	300	315	408	375	408	396
8	216	53	5	54	47	2252	133	118	118	118	116	118	116	312	336	336	348	420	456	444	480	468
9	230	47	3	89	130	3177	134	123	122	124	120	120	117	312	312	315	300	340	360	408	420	432
10	232	47	2	120	150	2651	136	115	117	116	114	115	114	312	324	336	360	396	444	405	432	384
11	233	50	3	212	115	230	128	112	115	116	115	116	111	288	312	312	312	324	360	360	396	396
12	235	46	5	104	10	272	113	106	1o6	103	1o3	104	103	348	348	360	348	432	444	456	468	444
MW	212	48,7	3	148	74	1778	123	110	112	113	113	112	110	318	334	345	356	397	425	425	445	438
± S_E	5,5	0,98	0,33	17,5	129	288	3,3	3,3	3,2	3,3	3,5	3,2	2,9	5,8	7,1	9,1	11	15,4	12,3	10,6	8,8	10,3

Tabelle 9: Ergebnisse der Gruppe C 2

Versuchsabschnitte			Arterieller Mitteldruck (mm Hg)			Herzfrequenz			PRC	
A 1 Ausgangs-wert	A 2 10 min. nach	A 3 30 min. nach	A 1	A 2	A 3	A 1	A 2	A 3	A 1	A 3
Laev.		Prop.	128		136	344		308	113	93
Laev.	Sar.	Sar.+Prop.	124	110	118	317	347	331	97	852
Laev.	CEI	CEI+Prop.	117	110	112	332	361	338	27	426
Laev.		AT	122		109	338		311	148	119
Laev.	Sar.	Sar.+AT	118	106	101	333	357	330	102	611
Laev.	CEI	CEI+AT	116	110	106	319	343	315	25	351
Laev.		Orc.	121		124	339		440	36	68
Laev.	Sar.	Sar.+Orc.	123	110	110	318	334	438	74	1778

Tabelle 10: Mittelwerte der wichtigsten Ergebnisse aller vorherigen Versuche

6. Diskussion

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien über die Beeinflussung des RAS durch das sympathische Nervensystem veröffentlicht (10, 25, 37, 42, 45).

Das Hauptinteresse dabei galt den ß-Rezeptoren, wobei die Einflüsse der Stimulation und vor allem der Blockade der ß-Rezeptoren auf Blutdruck, Puls und PRC untersucht wurden (8, 30, 44).

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von ß-Rezeptorenblockern und ß-Rezeptorenstimulatoren nach Hemmung des RAS mit CEI oder Saralasin untersucht. Als Kontrollgruppe dienten Versuche ohne Hemmung des RAS (Gruppe A 1, B 1, C 1). Bei den Kontrollgruppen zeigte sich, daß ß-Rezeptorenstimulation die PRC erhöhte und ß-Rezeptorenblockade die PRC senkte. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Unterdrückung der PRC zwischen dem kardioselektiven ß-Blocker Atenolol und dem unspezifischen ß-Blocker Propranolol. Dies entspricht auch den Ergebnissen von Epstein und Lubbe am Menschen (17). Daraus kann gefolgert werden, daß die Reninfreisetzung über $ß_1$-Rezeptoren oder $ß_1$ + $ß_2$-Rezeptoren erfolgt und kein reiner $ß_2$-Mechanismus vorliegt. Die statistisch signifikanten Unterschiede im Ausgangswert der PRC und der Urinnatriumausscheidung zwischen Sommer und Herbst werden durch einen erhöhten Salz- und Wasserverlust der Tiere in der warmen Jahreszeit verursacht (pers. Mitt. Genest).

Die Herzfrequenz wurde durch ß-Rezeptorenstimulation signifikant erhöht und durch ß-Rezeptorenblockade signifikant erniedrigt. Es fand sich ebenfalls kein Unterschied zwischen kardioselektivem und unspezifischem ß-Rezeptorenblocker.

Der Blutdruck änderte sich unter ß-Rezeptorenstimulation nicht. Dies entspricht dem Ergebnis von Chokshi et al. (12), die bei ß-Rezeptorenstimulation eine Herzfrequenzzunahme und keine Blutdruckerhöhung feststellten. Sie fanden an Hunden eine verstärkte Vasodilatation, die den Blutdruckanstieg verhinderte.

Die Vasodilatation kommt durch Wirkung auf β_2-Rezeptoren der glatten Gefäßmuskulatur zustande.

Bei der ß-Rezeptorenblockade ergab sich ein deutlicher Unterschied zwischen kardioselektivem und unspezifischem ß-Rezeptorenblocker (Gruppe B 1 bzw. A 1). Die signifikante Blutdruckerhöhung nach Propranolol in Gruppe A war durch die Blockade des β_2-Rezeptorentonus der Gefäßmuskulatur bedingt. Der β_2-Rezeptorentonus der Gefäßmuskulatur ist bei der Ratte wesentlich höher als beim Menschen, weshalb bei der normotensiven Ratte eine deutliche Blutdruckerhöhung durch Propranolol hervorgerufen werden kann (46). Unter dem kardioselektiven ß-Rezeptorenblocker Atenolol war ein signifikanter Blutdruckabfall zu registrieren (keine Wirkung auf β_2-Rezeptoren).

Diskussion der Ergebnisse der Gruppen A 2, A 3, B 2, B 3, C 2, bei denen das RAS vor der ß-Rezeptorenblockade bzw. -stimulation mit Saralasin bzw. CEI gehemmt wurde:
Die Blockade des RAS ist unter Saralasin schwächer als unter CEI, da Saralasin als kompetitiver AII-Antagonist noch eine leichte agonistische Aktivität besitzt. Diese agonistische Aktivität kam in den Experimenten durch den initialen Blutdruckanstieg zum Ausdruck. Dabei bestand eine gewisse negative Korrelation zum Ausgangswert der PRC, die aber statistisch nicht signifikant war. Dies bedeutet nach Wallace et al. (43) eine positive Korrelation zwischen der Zahl der freien AII-Rezeptoren und der Höhe des initialen Blutdruckanstiegs.

Der Blutdruckabfall, der sowohl unter Saralasin als auch unter CEI beobachtet wurde, ist ein Indiz für die Reninabhängigkeit des Blutdrucks. Der Blutdruckabfall ist bei normotensiven Tieren nur bei stimuliertem RAS zu erzielen (21). Der Blutdruckabfall führte über eine Stimulierung des Barorezeptorreflexes zu einem Anstieg der Herzfrequenz.

Die Blockade der AII-Wirkung führte zu einem deutlichen Anstieg der PRC, der auch durch ß-Rezeptorenblockade nicht zu unterdrücken war. Haber führt diesen Reninanstieg auf die fehlende Wirkung von AII auf die Reninsekretion zurück (22). AII hemmt über einen Rückkopplungsmechanismus die weitere Reninsekretion. Wird dieser Regelkreis unterbrochen, erfolgt eine exzessive Reninausschüttung. Die Reninausschüttung war jedoch durch ß-Rezeptorenstimulation in Gruppe C 2 noch wesentlich zu vergrößern.
Dies spricht für eine Unabhängigkeit dieser zwei Mechanismen der Reninfreisetzung (ß-Rezeptorenstimulation und fehlende Rückkopplungshemmung durch Hemmung der AII-Wirkung).

Bei der Blockade der AII-Wirkung unter Saralasin oder CEI war die Wirksamkeit der ß-Rezeptorenblockade deutlich eingeschränkt. Die Herzfrequenz konnte praktisch nicht mehr unter ihren Ausgangswert gesenkt werden. Es bestand ein statistisch signifikanter Unterschied in der Herzfrequenzabnahme zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse sind nur zu erklären, wenn man durch Angiotensin II eine Erhöhung der sympathischen Aktivität annimmt, wofür es bereits in den Experimenten von Esler und Zimmermann Hinweise gab (16, 47). Erhöht AII die sympathische Aktivität, so muß die Blockade der AII-Wirkung durch Saralasin oder CEI eine Erniedrigung der sympathischen Aktivität hervorrufen. Diese Erniedrigung ist um so größer, je stärker die Wirkung von AII blockiert wird. Dies konnte in den Gruppen B 2 und B 3 und A 2 und A 3 gezeigt werden. Die Abnahme der Herzfrequenz nach ß-Rezeptorenblockade war unter CEI statistisch signifikant niedriger als unter Saralasin. Dies ist durch die agonistische Aktivität von Saralasin zu erklären. Gleichzeitig mit der verminderten Ansprechbarkeit auf ß-Rezeptorenblockade steigt die Ansprechbarkeit auf ß-Rezeptorenstimulation nach AII-Blockade. In der Gruppe C 2 erfolgte unter Orciprenalin ein stärkerer Herzfrequenzanstieg als in Gruppe C 1. Unter Saralasin und CEI fand sich eine Erniedrigung des Katecholaminspiegels als weiteres Indiz einer verminderten sympathischen Aktivität (13, 29).

Am Blutdruckverhalten nach ß-Rezeptorenblockade änderte sich bei Blockade der AII-Wirkung in Gruppe A nichts (weiterhin Blutdruckanstieg unter Propranolol).
Bei Gruppe B dagegen nahm der Blutdruckabfall nach Bolusinjektion von Atenolol unter Saralasin- bzw. CEI-Infusion signifikant ab. Da der Blutdruckabfall unter Atenolol hauptsächlich in den ersten Minuten nach der Bolusinjektion erfolgte, dürfte er durch Herabsetzung der Herzfrequenz zustande kommen. Der weitere langsame Blutdruckabfall innerhalb von 30 Minuten könnte als Effekt der Hemmung der Reninausschüttung durch ß-Rezeptorenblockade angesehen werden. Diese beiden Effekte wurden durch Saralasin oder CEI gehemmt, so daß unter CEI-Infusion mit Atenolol praktisch kein Blutdruckabfall mehr zu erzielen war (Gruppe B 3). Gestützt werden diese Ergebnisse durch die Experimente von Philipp et al. (37), die bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine enge Beziehung zwischen blutdrucksenkendem Effekt von Atenolol und Stimulierbarkeit des Noradrenalins bzw. dem Blutdruckanstieg unter Belastung feststellten.

Die Ergebnisse machen deutlich, daß nicht nur das RAS durch die sympathische Aktivität beeinflußt wird, sondern auch umgekehrt die sympathische Aktivität von AII abhängig ist. Bei Blockade der AII-Wirkung durch AII-Antagonisten oder CEI ist die sympathische Aktivität herabgesetzt. Daraus ergibt sich eine abgeschwächte Wirkung der ß-Rezeptorenblockade und eine verstärkte Wirkung der ß-Rezeptorenstimulation.

Aus den Ergebnissen der Gruppe B ergibt sich ein gewisser Hinweis, daß der hypotensive Effekt von ß-Rezeptorenblockern im akutven Versuch durch Herabsetzung der Herzfrequenz und durch Blockade des RAS zustande kommt.

7. Zusammenfassung

An 96 wachen, normotensiven männlichen Wistarratten wurden die Effekte von Beta-Rezeptorenblockade und Beta-Rezeptorenstimulation nach Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems mit Saralasin oder Converting Enzyme Inhibitor (Lopirin^{R}) untersucht.
Bei den Tieren wurde über 75 Minuten 5 %ige Laevulose infundiert, Blutdruck und Puls registriert und vor und nach Medikamentengabe Blut zur Plasma-Renin-Konzentrationsbestimmung entnommen.
Die Beta-Rezeptorenblockade wurde mit dem unspezifischen Beta-Rezeptorenblocker Propranolol (Gruppe A) oder dem kardioselektiven Beta-Rezeptorenblocker Atenolol (Gruppe B), die Beta-Rezeptorenstimulation mit Orciprenalin (Gruppe C) durchgeführt. Diese 3 Gruppen wurden wiederum in Untergruppen mit jeweils 12 Tieren unterteilt (Gruppe C nur 2 Untergruppen C 1, C 2).
Die Tiere der Untergruppe 1 erhielten in der 45. Minute einen Beta-Rezeptorenblocker durch Bolusinjektion oder einen Beta-Rezeptorenstimulator als Dauerinfusion (Kontrollgruppen).
Die Tiere der Untergruppe 2 erhielten ab der 30. Minute zusätzlich zu der Laevuloseinfusion Saralasin.
Die Tiere der Untergruppe 3 erhielten ab der 30. Minute zusätzlich zu der Laevuloseinfusion Converting Enzyme Inhibitor.
Unter Beta-Rezeptorenblockade sank die Plasma-Renin-Konzentration signifikant ab.
Unter Beta-Rezeptorenstimulation und unter Saralasin bzw. Converting Enzyme Inhibitor stieg die Plasma-Renin-Konzentration signifikant an.
Wegen des starken $Beta_2$-Gefäßrezeptorentonus der Ratte erfolgte in Gruppe A unter Propranolol ein konstanter Blutdruckanstieg. Der Abfall der Herzfrequenz unter Beta-Rezeptorenblockade in Gruppe A 1 und B 1 nahm unter Saralasininfusion (Gruppe A 2 und B 2) oder Converting Enzyme Inhibitorinfusion (Gruppe A 3 und B 3) signifikant ab.

Ebenso verringerte sich der in Kontrollgruppe B 1 erhaltene Blutdruckabfall nach Atenolol unter Saralasin- bzw. Converting Enzyme Inhibitorinfusion (Gruppe B 2 bzw. B 3) signifikant.

Unter Beta-Rezeptorenstimulation ergab sich keine Blutdruckänderung. Die Herzfrequenzzunahme war in Gruppe C 2 unter Saralasininfusion geringfügig höher als in der Kontrollgruppe.

Hieraus kann geschlossen werden, daß die Wirksamkeit von Beta-Rezeptorenblockern nach Blockade der Angiotensin II-Wirkung abnimmt und die Wirkung der Beta-Rezeptorenstimulatoren zunimmt. Die verminderte Wirksamkeit der Beta-Rezeptorenblocker ist durch eine Erniedrigung der sympathischen Aktivität nach Blockade der Angiotensin II-Wirkung zu erklären. Das Renin-Angiotensin-System greift über das Angiotensin II in die Regulation der sympathischen Aktivität ein. Umgekehrt greift der Sympathikus über die Beta-Rezeptoren auf die Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems ein.

8. Literaturverzeichnis

1. BAKHLE, Y.S.: Inhibition of angiotensin converting enzyme by venom peptides.
Br.J.Pharm. 43, 252-254 (1971)

2. BARRETT, A.M.: The pharmacology of atenolol
Postgrad.Med.J. 53 Suppl.3, 58-64 (1977)

3. BARRETT, A.M., J.CARTER, J.D.FITZGERALD, R.HULL, D.LE COUNT: A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug.
Brit.J.Pharm.Chem. 48, 340 P (1973)

4. BENGIS, R.G., T.G.COLEMAN, D.B.YOUNG, R.E.Mc CAA: Long-Term, blockade of angiotensin formation in various normotensive and hypertensive rat. Models using converting enzyme inhibitor (SQ 14, 225)
Circ.Res. 43 Suppl. I, 45-52 (1978)

5. BING, J., K.NIELSEN: Role of the renin system in normo and hypertension.
Acta path.microbiol.scand.Sect.A. 81
254-262 (1973)

6. BIRKENHÄGER, W.H., X.H.KRAUSE, M.A.SCHALEKAMP, G.KOLSTERS, B.J.M.KROON: Antihypertensive effects of propranolol: observations on predictability.
Ned.J.Med. 14, 67-71 (1971)

7. BLACK, J.W., A.F.CROWTHER, R.G.SHANKS, L.H.SMITH, A.C.DORNHORST: A new adrenergic beta receptor antagonist
Lancet I, 1080-1081 (1964)

8. BÜHLER, F.R., J.H.LARAGH, L.BOER, E.D.VAUGHAN, H.R.BRUNNER: Propranolol inhibition of renin secretion. New Engl.J.Med. 287, 1209-1214 (1972)

9. BRAVO, E.L., R.C.TARAZI, H.P.DUSTAN: Beta adrenergic blockade in diuretic-treated patients with essential hypertension. New Engl.J.Med. 292, 66-70 (1975)

10. BRAVO, E.L., R.C.TARAZI, H.P.DUSTAN: On the mechanism of supressed plasma renin activity during ß-adrenergic blockade with propranolol. J.Lab.Clin.Med., 119-127 (1974)

11. BRUNNER, H.R., H.GAVRAS, J.H.LARAGH: AII-blockade in man by Sar^1-Ala^8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. Lancet II, 1045-1048 (1973)

12. CHOKSHI, D.S., B.K.YEH, P.SAMET: Effects of dopamine and isoproterenol on renin secretion in the dog. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 140, 54-57 (1972)

13. CURTISS, C., J.N.COHN, T.VROBEL, J.A.FRANCIOSA: Role of the renin angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. Circulation 58, 763-769 (1978)

14. DENGLER, H.J.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung von Tritium markiertem Alupent. Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharm.exp.Path. 255, 9-10 (1966)

15. DOLLERY, C.T., P.J.LEWIS, M.G.MYERS, L.REID: Central hypotensive effects of propranolol in the rabbit. Brit.J.Pharm. 48, 343 P (1973)

16. ESLER, M.D., P.J.NESTEL: Renin and sympathetic nervous system responsivness to adrenergic stimuli in essential hypertension. Am.J.Cardiol. 32, 643-649 (1973)

17. EPSTEIN, S.E., W.F.LUBBE: Effects of propranolol and atenolol on blood pressure and plasma renin activity in patients with moderate hypertension. S.Afr.med.J. 52, 875-879 (1977)

18. FERREIRA, S.H. : Bradykinin potentiating factor (BPF) present in venom of bothrops jararca. Br.J.Pharm.Chemother. 24, 163 (1965)

19. FROHLICH, E.D., R.C.TARAZI, H.P.DUSTAN, J.H.PAGE: The paradox of beta adrenergic blockade in hypertension. Circulation 37, 417-423 (1968)

20. GANONG, W.F., P.J.MULROW, A.BORYCZKA, E.G.BIGLIERI, G.CERA: Evidence for a direct effect of angiotensin II on adrenal cortex of the dog. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 109, 381-384 (1962)

21. GAVRAS, H., H.R.BRUNNER, E.D.VAUGHAN, J.H.LARAGH: Angiotensin-sodium interaction in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. Science 180, 1369-1371 (1973)

22. HABER, E., A.C.BARGER: Experimental and clinical studies with converting enzyme inhibitor.
Progr.biochem.Pharmacol. 12, 16-32 (1976)

23. HALL, M.M., M.C.KHOSLA, P.A.KHAIRALLAH, F.M.BUMPUS: Angiotensin analogs the influence of sarcosine substituted in position 1.
J.Pharm.Exp.Ther. 188, 222-228 (1974)

24. HANSSON, L., H.ABERG, S.JAMESON, B.KARLBERG, R.MALMCROMA: Initial clinical experience with ICI 66082.
A new beta blocking agent in hypertension.
Acta med.scand. 194, 549-550 (1973)

25. JOHNSON, B.F., J.K.SMITH, J.LABROOY: The nature of the ß-Adrenoceptor controlling plasma renin activity in man.
Clin.Sci.Mol.Med. 51, 113-115 (1976)

26. KHAIRALLAH, P., A.TOTH, F.M.BUMPUS: Analogs of angiotensin II mechanism of receptor interaction.
J.med.Chem. 13, 181-184 (1970)

27. LIEBAU, H., A.DISTLER, H.P.WOLFF: Untersuchungen zur indirekten sympathomimetischen Wirkung von Angiotensin an isolierten Blutgefäßen.
Klin.Wschr. 44, 322-326 (1966)

28. LYDTIN, H., T.KUSUS, W.DANIEL, W.SCHIERL, M.ACKENHEIL, A.KEMPTER, G.LOHMÖLLER, M.NIKLAS, I.WALTER: Propranolol therapy in essential hypertension.
Am.Heart J. 83, 589-595 (1972)

29. MASUYAMA, Y., Y.UENO, H.SURUDA, M.ARITA, M.KUCHII: The effect of angiotensin II antagonist on furosemid-induced increase in plasma noradrenaline, renin activity and aldosterone in unanesthetized dogs. Abstracts Sixth Scientific Meeting Int.Soc. Hypertension Göteborg 43, (1979)

30. MICHELAKIS, A.M., R.G.Mc ALLISTER: Effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man. J.Clin.Endocrinol. 34, 386-394 (1972)

31. MURTHY, S., T.L.WALDRON, M.E.GOLDBERG: The mechanism of bradykinin potentiation after inhibition of angiotensin converting enzyme by SQ 14.225 in conscious rabbits. Circ. Res.43 Suppl. I, 40-44 (1978)

32. NIES, A.S., D.G.SHAND: Clinical pharmacology of propranclol. Circulation 52, 6-14 (1975)

33. ONDETTI, M.A., B.RUBIN, D.W.CUCHMAN: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. Science 196, 441-444 (1977)

34. ONDETTI, M.A., N.J.WILLIAMS, E.F.SABO et al.: Angiotensin converting enzyme inhibitors from the venom of bothrops jararca: Isolation, elucidation of structure and synthesis. Biochemistry 10, 4033-4039 (1971)

35. PALS, D.T., F.D.MASUCCI, G.S.DENNING, F.SIPOS, D.C.FESSLER: Role of the pressor action of angiotensin II in experimental hypertension. Circ. Res. 29, 673-681 (1971)

36. PEACH, M.J., G.D.FORD: The actions of angiotensin II on canine myocardial and plasma catecholamines. J.Pharm.Exp.Ther. 102, 92-100 (1968)

37. PHILIPP, TH., U.CORDES, B.WALTER, U.WALTER, J.BEYER, A.DISTLER: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Plasmanoradrenalin, Plasmarenin und blutdrucksenkendem Effekt des ß-Rezeptorenblockers ICI 66082 (Atenolol) bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 82, 1318-1321 (1976)

38. PRICHARD, B.N.C.: Hypotensive action of pronethalol. Brit-Med.J.I, 1227-1228 (1964)

39. RUBIN, B., R.J.LAFFAN, D.G.KOTLER, E.H.O'KEEFE, D.A.DEMAIO, M.E.GOLDBERG: SQ 14.225 (D-3-mercapto-2-methyl-propanoyl-L-proline) a novel orally active inhibitor of angiotensin I converting enzyme. J.Pharm.Exp.Ther. 204, 271-280 (1978)

40. SAMUELS, A.I., E.D.MILLER, J.C.S.FRAY, E.HABER, A.C.BARGER: Renin angiotensin antagonists and the regulation of blood pressure. Fed.Proc. 35, 2512-2520 (1976)

41. SHANKS, R.G., S.G.CARRUTHERS, J.G.KELLY, D.G.Mc DEVITT: Correlation of reduction of exercise heart rate with blood levels of atenolol after oral and intravenous administration. Postgrad.Med.J. 53 Suppl. 3, 58-64 (1977)

42. VANDER, A.J.: Effect of catecholamines and renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Am.J.Physiol., 659-662 (1965)

43. WALLACE, J.M., D.B.CASE, J.H.LARAGH, J.E.SEALEY, H.J.KEIM, J.I.M.DRAYER: The immediate pressor response to saralasin: A measure of the degree of angiotensin II vascular receptor vacancy. Trans.Assoc.Am.Phys. 90, 300-313 (1977)

44. WEBER, M.A., J.R.THORNELL, R.M.GRAHAM, G.S.STOKES: Beta adrenoceptor blockade in the conscious rabbit: Effects on plasma renin activity and blood pressure. Life Sciences 17, 959-968 (1975)

45. WINER, N., D.S.CHOKSHI, W.G.WALKENHORST: Effects of c-amp, sympathetic amines and adrenergic receptor antagonists on renin secretion. Circ.Res. 29, 239-249 (1971)

46. YAMAMOTO, J., A.SEKIYA: Pressor action of propranolol. Arch.int.Pharmacodyn, 179, 372-379 (1969)

47. ZIMMERMANN, B.G.: Blockade of adrenergic potentiating effect of angiotensin by saralasin. J.Pharm.Exp.Ther. 185, 486-492 (1973)

Herrn Professor Dr. K. Hayduk danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung, Herrn Priv. Doz. Dr. G. Liebau für die Bereitstellung der Meßgeräte und Apparaturen sowie technische Ratschläge, Herrn Dr. A. J. G. Riegger für seine Unterstützung und Fräulein G. Straub für die freundliche Hilfe bei den Laborarbeiten.

LEBENSLAUF

Am 29. September 1955 wurde ich, Klaus Lutz, als Sohn des Erich Lutz und seiner Ehefrau Marianne Lutz, geb. Ortlepp in Stuttgart geboren.

Nach Besuch der Grundschule und des Pfarrwiesen-Gymnasiums in Sindelfingen legte ich 1974 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1975 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.
Die Ärztliche Vorprüfung legte ich am 25.03.1977 in Tübingen ab.
Das Staatsexamen legte ich am 23.4.1981 ab.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145